

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch

Monozyten-Leukämie

Analyse der klinischen und hämatologischen Daten
bei 21 Kranken mit Monozyten-Leukämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans-Dieter Kuntz
aus Dutenhofen/Kreis Wetzlar

Gießen, 1972

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch

Monozyten-Leukämie

Analyse der klinischen und hämatologischen Daten
bei 21 Kranken mit Monozyten-Leukämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans-Dieter Kuntz
aus Dutenhofen/Kreis Wetzlar

Gießen, 1972

Der Medizinischen Fakultät zu Gießen
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. H. J. Staudinger, Dr. H. G. Koch

Monocyten-Leukämie

Analyse der klinischen und hämatologischen Daten
bei 21 Kranken mit Monocyten-Leukämie

Dekan: Prof. Dr. H. J. Staudinger

Referent: Prof. Dr. H. Löffler

Korreferent: Prof. Dr. Fr. Koch

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus-Liebig-Universität Gießen



Verlegt von
Hans-Dietrich Kunze
aus Dauterode/Kreis Wetzlar

Gießen 1932

Für die Überlassung des Themas sowie für die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. H. LÖFFLER (Medizinische Universitätsklinik Gießen) sehr zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung

Definition der Leukämie	2
Einteilung der Leukämien	3
Morphologie und Physiologie der Monozyten	
1. Genese der Blutmonozyten	7
2. Morphologie der Blutmonozyten	9
3. Biologische Bedeutung der Blutmonozyten	11
4. Zytochemie der Blutmonozyten	12

B. Die Monozyten-Leukämie: Geschichtlicher Überblick

14

Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

1. Untersuchungsgut, Anzahl der Fälle und Definition	16
2. Anamnestische Angaben im Prodromalstadium	18
Histologie des Knochenmarks im präleukämischen Stadium der Monozyten-Leukämie	21
3. Klinische Befunde	
a. Körperliche Befunde	25
b. Allgemeine Laborbefunde	29
c. Alters-, Geschlechts- und Blutgruppen-Verteilung	32
4. Hämatologische Befunde	
a. Peripheres Blutbild	34
b. Knochenmark	39
c. Spezielle blutchemische Befunde	45
d. Zytochemische Befunde	
I. Alpha-Naphthylazetat-Esterase	46
II. Naphthol-AS-D-Chlorazetat-Esterase;	47
III. Peroxydase	47
IV. Saure Phosphatase	48
V. PAS-Reaktion	48

5. Prognose der Monozyten-Leukämie	49
6. pathologisch-anatomische Befunde	50
7. Eigene Leukämie-Therapie und Ergebnisse	52
8. Kasuistik	57

C. Diskussion der Ergebnisse

1. Anamnestische Angaben im Prodromalstadium	65
2. Klinische Befunde	
a. Körperliche Befunde	68
b. Allgemeine Laborbefunde	71
c. Alters-, Geschlechts- und Blutgruppen- Verteilung	73
3. Hämatologische Befunde	74
a. Peripheres Blutbild	75
b. Knochenmark	75
c. Spezielle blutchemische Befunde	79
d. Zytochemische Befunde	80
4. Prognose und Verlauf	83
5. Diagnose und Differentialdiagnose	84
6. Therapie	
a. Grundsätzliches zur Leukämie-Therapie	86
b. Diskussion der Ergebnisse	87

D. Zusammenfassung

E. Literaturverzeichnis

Einleitung

Unter den unreifzelligen (akuten) Leukosen nimmt die Monozyten-Leukämie eine besondere Stellung ein. Die nosologische Einordnung der Monozyten-Leukose innerhalb der Gruppe der unreifzelligen Leukämien wurde im Laufe der Jahrzehnte immer wieder unterschiedlich beurteilt; von manchen Autoren wurde die eigenständige Existenz einer "Monozyten-Leukämie" bestritten.

Die Monozyten-Leukose wird auf Grund ihres akuten klinischen Verlaufs und ihrer histo-hämatologischen Knochenmarksbefunde den unreifzelligen Leukämien zugeordnet. Die Schwierigkeiten der Systematisierung lagen zum größten Teil in den mangelnden Kenntnissen über Abstammung und physiologische Bedeutung der Monozyten begründet, zumal die vorwiegend morphologisch orientierte Diagnostik von der subjektiven Einstellung des Untersuchers mitbeeinflusst wurde. Die begrifflichen Probleme einer ausschließlich histologisch ausgerichteten Betrachtungsweise gaben ein eindeutiges Zeugnis dieser Unsicherheit. Erst zytochemische Untersuchungsmethoden brachten die für Diagnostik und Therapie gleichermaßen notwendige Genauigkeit in die Erkennung des vorherrschenden Zelltyps und damit in die Klassifizierung der akuten Leukosen.

Definition der Leukämie

Die Erstbeschreibung einer Leukose geht auf Rudolf VIRCHOW zurück, der 1845 einen Fall von "Leukämie" ("weißblütigkeit") beschrieb, die offensichtlich nicht Folge einer "Lyämie" oder einer entzündlichen Reizung war, sondern als eine eigenständige Erkrankung auffiel. Obwohl der von VIRCHOW geprägte Begriff "Leukämie" im Sinne einer selbständigen Erkrankung nur dann berechtigt wäre, wenn infolge einer Vermehrung der weißen Blutzellen über 100.000/ml eine "weißblütigkeit" imponiert, - wie es eigentlich nur die schweren leukämischen Verlaufsformen der Leukosen aufweisen - hat sich dieser Begriff der Leukämie eingebürgert, wurde jedoch im Laufe der Zeit, entsprechend dem jeweiligen Stand der Erkenntnisse, unterschiedlich definiert.

Während NEUMANN 1850 die Beteiligung des Knochenmarks bei den Leukämien feststellte, fand COHNHEIM 1860 eine lymphatische Leukämie ohne den entsprechenden peripheren Blutbefund, also ohne periphere Leukozytose. Er prägte hierfür den Begriff "pseudo-Leukämie", der allerdings heute nicht mehr verwendet werden sollte, da er den - vielleicht nur interkurrenten - aleukämischen Zustand einer Leukose kennzeichnet.

Nach heutiger Auffassung handelt es sich bei den Leukämien um eine in der Regel letal verlaufende, maligne Systemerkrankung des blutbildenden Apparates, die durch eine konstante Ausschwemmung unreifer Zellen ins periphere Blut bei entsprechender Vermehrung ihrer Vorstufen im Knochenmark gekennzeichnet ist; es fehlt jedoch das für die Neoplasien charakteristische "Monozentrische Wachstum". - Als häufiges, vielfach typisches Symptom findet man bei leukämischen Erkrankungen abnorme Zellen (sog. "Para"-Formen) im peripheren Blut bei normaler oder erhöhter Zellzahl.

Einteilung der Leukämien

Die neoplastische Wucherung des hämatopoietischen Systems und die Ausschwemmung leukämischer Zellen ins periphere Blut verläuft mit unterschiedlicher Dynamik. Die allgemeine Symptomatologie kann plötzlich, akut mit / ohne subjektiven Vorboten einsetzen oder aber einen mehr chronischen Anfang aufweisen. Daher unterscheidet man aus klinischer Sicht

1. die akute Leukämie
2. die chronische Leukämie.

Nach dem Reifestadium der dominierenden Zellart ist eine weitergehende Unterteilung möglich, und zwar in

1. unreifzellige Hämoblastosen
2. reifzellige Hämoblastosen.

Für den klinischen Gebrauch ließe sich im allgemeinen eine unreifzellige Leukose mit einem akuten Verlauf identifizieren, während eine reifzellige Leukose in der Regel einen chronischen Verlauf nimmt.

Histologisch lassen sich folgende Leukämie-Formen abgrenzen, jenachdem welches System der Blutzell-Bildung "tumorös" entartet ist:

1. myeloische Leukämie
2. lymphatische Leukämie
3. monozytäre Leukämie
4. Erythroleukämie.

Übergänge von dem einen in einen anderen Leukose-Typ können gelegentlich beobachtet werden.

Die periphere Zellzahl liefert nur einen recht groben Parameter über den Proliferationsgrad und die "Aktivität" einer Leukämie. Die Grenzen der einzelnen Leukose-Stadien entbehren nicht einer gewissen Willkürlichkeit und ermöglichen keine prinzipielle, kausale Einteilung der Leukosen. Trotzdem hat es sich in der klinischen Terminologie eingebürgert, entsprechend der peripheren Zellzahl, folgende Leukämie-Typen zu unterscheiden:

1. aleukämische Verlaufsform
(= periphere Leukozytenzahl 11.000/ml)
2. subleukämische Verlaufsform
(= periphere Leukozytenzahl 25.000/ml)
3. leukämische Verlaufsform
(= periphere Leukozytenzahl > 25.000/ml).

Die klinische Erkennung einer Leukämie im aleukämischen Stadium kann außerordentliche Schwierigkeiten bereiten.

Für die Differenzierung der unreifzelligen Leukosen (Abb. 1), zu denen die Monozytenleukämie zu rechnen ist, hat eine genaue Diagnostik des vorherrschenden Zelltyps praktische Konsequenzen, da sie die Wahl der Medikation ganz wesentlich beeinflusst (LÖFFLER 1966) (29). Seit der Einführung zytohistochemischer Untersuchungsverfahren wird die Diagnose "Monozyten-Leukämie" wesentlich häufiger gestellt als früher. Diese Häufigkeitszunahme beruht nicht nur auf einer allgemeinen Zunahme maligner Erkrankungen, sondern vorwiegend auf einer subtileren Diagnostik. Es ist anzunehmen, daß früher zahlreiche Monozytenleukämien als akute Promyelozyten- oder monozytoide (para-) Myeloblasten-Leukosen verkannt worden sind; und in der Tat ist eine genaue Unterscheidung der Monozytenleukämie von anderen akuten Leukosen in vielen Fällen nur mit histochemischen Methoden möglich. Man kann heute davon ausgehen, daß etwa 1/3 aller akuten Leukämien beim Erwachsenen auf die Monozytenleukämie entfällt (LEDER 1967) (25).

Die akuten Leukosen werden zweckmäßigerweise nach den zytochemischen Eigenschaften der proliferierenden Zellart klassifiziert (LÖFFLER 1966) (28, 29, 31):

1. Peroxydase-Typ = Myeloblasten- und Promyelozyten-Leukämie
2. Peroxydase-Esterase-Mischtyp = myelomonozytäre Leukämie
3. Esterase-Typ = Monoblasten- und Monozyten-Leukämie
4. PAS-Typ = Lymphoblasten-Leukämie
5. Undifferenzierter Typ.

Der Vorzug der zytochemischen Einteilung akuter Leukämien liegt in der wesentlich besseren Vergleichbarkeit therapeutischer Ergebnisse (KAHN 1970) (18, 19) und in der genaueren Diagnostik. Auch RASTETTER und BEGEMANN (41) weisen darauf hin, daß eine Unterteilung der akuten Leukämien in verschiedene Typen nach morphologischen Kriterien in den meisten Fällen willkürlich und daher mit einer gewissen Zurückhaltung zu betrachten ist. Daher ist heute die von LÖFFLER vorgeschlagene Klassifizierung nach zytochemischen Merkmalen vorzuziehen.

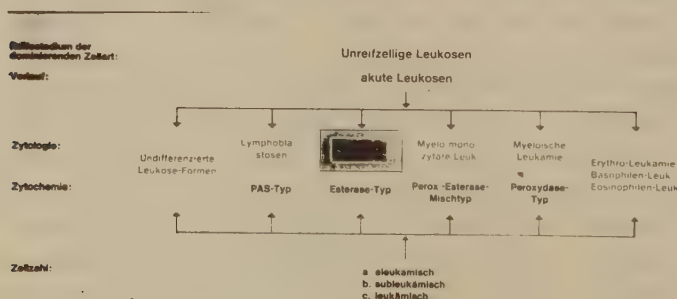


Abb.1: Einteilung und Systematik der unreifzelligen Leukosen

Fragestellung

Im folgenden soll nach einer kurzen Übersicht über Abstammung, Struktur, Histochemie und biologische Bedeutung des Blutmonozyten versucht werden, auf Grund von Beobachtungen an 21 Krankheitsfällen diagnostische, therapeutische und prognostische Fragen der Monozyten-Leukose zu diskutieren und Definitionen zu erarbeiten, um zur Klärung des noch immer nicht einheitlich definierten Begriffes der "Monozytenleukämie" beizutragen.

Morphologie und Physiologie der Monozyten

1. Genese der Blutmonozyten

Im normalen Blut stellen die Monozyten eine einheitliche, morphologisch und zytochemisch ausreichend charakterisierte Zellgruppe dar. Dieser Befund läßt sich eher mit einer für alle Monozyten gleichermaßen geltenden Entstehungsweise vereinbaren als mit einer "polyphyletischen" Vorstellung.

Ort der Monozyten-Entstehung

Nach morphologischen Ergebnissen (25) sowie autoradiographischen Untersuchungen mit H^3 -Thymidin markierten Monozyten (52) kann kein Zweifel daran bestehen, daß die Monozyten ausschließlich oder zumindest zu einem ganz überwiegenden Teil im Knochenmark, allenfalls zum geringeren Teil im RES oder in Lymphknoten (6) gebildet werden.

Entstehungsweg der Monozyten

Auffallende zytologische Ähnlichkeiten zwischen Promyelozyten und Monozyten ließen schon frühzeitig an eine Verwandtschaft dieser beiden Zellarten denken (NÄGELI 1909). Mit der Einführung zytochemischer Arbeitsmethoden, insbesondere der kombinierten Enzymnachweise, mit deren Hilfe man gleichzeitig zwei verschiedene Fermente in einer Zelle darstellen kann, ließ sich eine myeloische Abkunft des Blutmonozyten von einer mit der myeloischen Reihe gemeinsamen Stammzelle wahrscheinlich machen (Abb.2) (23, 24, 25).

Die Ableitung der Blutmonozyten vom retikulo-endothelialen System, ebenso die Vorstellung einer lymphozytogenen Monozytengenese erscheinen nicht hinreichend begründet (25).

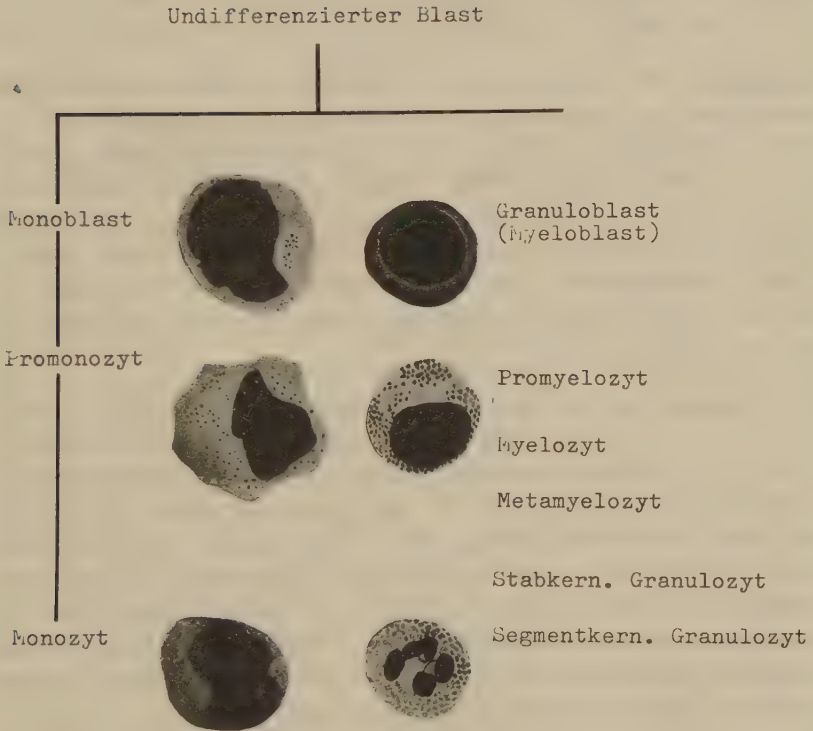


Abb.2: Entwicklungsreihe der Monozyten im Knochenmark

2. Morphologie der Blutmonozyten

Der Monozyt des peripheren Blutes (Tab.1) besitzt die größte Variabilität von allen Blutzellen:

Größe: Im normalen Blutaussstrich imponiert der Monozyt als die größte Zelle; seine Größe wird mit 12-14 μ angegeben (25).

Zellkern: Die morphologische Vielfalt der Monozyten betrifft besonders den Zellkern, so daß mannigfaltige Kernformen beobachtet werden können: rundlich bis mehrfach segmentiert - mit allen Zwischenformen - oder eingekerbt bis eingebuchtet. Die Kernstruktur ist locker, das Chromatin stellt sich feinetzig, manchmal in kleinen Schollen zusammengedrängt dar. Der Chromosomensatz ist normalerweise diploid. Nukleolen wurden mit Spezialfärbungen bei einem Teil der Monozyten nachgewiesen.

Zytoplasma: Bei der Übersichtsfärbung nach PAPPENHEIM stellt sich der Monozyt "taubenblau", "rauchgrau bis blaßviolett" dar. Als besondere Eigenart der Monozyten gilt die Azurgranulation des Plasmas - rötlich anfärbbare Körnchen, die sich mit der PAPPENHEIM-Färbung darstellen lassen. Die azurophilen Granula enthalten sauer-reagierende Substanzen, die basische Farbstoffe (Azur) unter Veränderung ihres ursprünglichen Farbtones annehmen (Metachromasie). Vakuolen, d.h. auf Phagozytose hinweisende Zelleinschlüsse stellen zumindest für den normalen Blutmonozyten einen seltenen Befund dar.

Anzahl: Die Anzahl der Monozyten im peripheren Blut beträgt 4-8% des absoluten Leukozytenwertes (= 240-640 Monozyten bei 6-8.000 Leukozyten/ml).

Elektronenoptische Befunde deuten auf eine stoffwechselaktive Zelle mit einer ausgeprägten Fähigkeit zur Proteinsynthese hin (11). Übergangsformen zu anderen Leukozyten existieren unter physiologischen Bedingungen nicht.

Anzahl	240-640/cmm (= 4-8% d.abs.LK)
Größe	12-14
kernform	polymorph (eingekerbt, eingebuchtet)
kernstruktur	locker, netzartig
Chromosomensatz	diploid
Nukleolen	(+)
Zytoplasma	hoher Plasma-Anteil, blau- graue Anfärbung (FAPFENHEIM)
kern-Plasma-Rel.	1:1
Azurgranula	fein
Vakuolen	Ø-(+)
Phagozytose	Ø-(+)

Tab.1: Morphologische Charakteristika der Blutmonozyten

2. Biologische Bedeutung der Blutmonozyten

Die Äußerung PAPPENHEIMs, der Monozyt sei das "bete noir" der Hämatologie, trifft heute nicht mehr ganz zu. Trotzdem sind unsere Kenntnisse über die Funktion der Monozyten im Gegensatz zum Wissensstand über die neutrophilen Granulozyten vergleichsweise spärlich.

Der Monozyt besitzt eine ganz ähnliche "Normalfunktion" wie der neutrophile Granulozyt; beide Zellsysteme spielen zusammen mit den Lymphozyten in der Abwehr von Infektionen die entscheidende Rolle. Auf einen entzündlichen Reiz hin emigrieren die Monozyten aus der Blutbahn in die perivaskulären Gewebe und wandeln sich in die phagozytosefähigen "Makrophagen" (METCHNIKOFF 1892) um. Die Makrophagen stellen somit Funktionsstadien der Monozyten dar. Ausdruck dieser starken funktionellen Beanspruchung ist der Aktivitätsanstieg der unspezifischen Esterasen und der sauren Phosphatase. Die Lebensdauer der Makrophagen beträgt ~136 Tage und übersteigt die der extravasalen Neutrophilen bei weitem. Da die "Entzündungsmakrophagen" außerdem gegenüber den unterschiedlichsten Milieueinflüssen unempfindlich reagieren, wird die Beobachtung erklärlich, daß entzündliche Infiltrate in der Anfangsphase vor allem aus Granulozyten, später aus Monozyten bestehen. Diese Erscheinung liegt in dem schnelleren Granulozyten-Abbau und der gleichzeitigen hohen Lebensdauer der "Entzündungsmakrophagen" begründet. Ein prinzipiell unterschiedliches biologisches Verhalten der Neutrophilen und der Monozyten läßt sich hieraus nicht ableiten.

Neben ihrer Funktion als Makrophagen-Reservoir besitzen die Monozyten enge Beziehungen zum immunologischen Apparat; besonders für die Antigen-Aufnahme kommt den Monozyten und Makrophagen eine wichtige Bedeutung zu.

4. Zytochemie der Blutmonozyten

4.1 Polysaccharide

Der größte Teil der Monozyten enthält Glykogen und einige andere Polysaccharide in granulärer oder diffuser Form; der Polysaccharid-Gehalt der Monozyten liegt deutlich unter dem der neutrophilen Granulozyten.

4.2 Lipide

Alle Monozyten lassen bei den gängigen Nachweisverfahren für Lipide und Phospholipide eine verhältnismäßig schwache, staubförmige Reaktion erkennen.

4.3 Unspezifische Esterase

Ein wichtiges Charakteristikum der Monozyten ist ihre hohe Aktivität an unspezifischer Esterase, die mit den Substraten alpha-Naphthylazetat, Naphthol-AS-Azetat und Naphthol-AS-D-Azetat nachgewiesen werden kann (Abb.16). Durch die Darstellung der Monozyten mittels enzymatischer Methoden ist eine klare Unterscheidung von anderen Leukozyten und deren Vorstufen möglich, da die monozytäre Esterase-Aktivität um einen vielfachen Faktor größer ist als die der übrigen weißen Blutzellen.

4.4 Leucin-Amino-Peptidase

Beim Nachweis der LAP geben die Monozyten eine positive Reaktion; große differentialdiagnostische Bedeutung besitzt dieser Befund jedoch nicht.

4.5 Alkalische Phosphatase

Die Darstellung der alkalischen Phosphatase in monozytären Zellen ist nicht gelungen.

4.6 Saure Phosphatase

Die Schwermetallverfahren nach GÖMÖRI und Azofarbstoffmethoden ermöglichen einen deutlichen Nachweis von saurer Phosphatase in den Monozyten, wobei allerdings die Reaktionsstärke von Zelle zu Zelle deutliche Unterschiede aufweisen kann. Die saure Phosphatase-Aktivität ist in den Monozyten wesentlich höher als in allen anderen Leukozyten.

4.7 Oxydase, Peroxydase

Mit den üblichen Nachweismethoden (SATO, GRAHAM-KNOELL) erhält man an den Blutmonozyten eine positive Peroxydase-Reaktion (Abb.17). Sie fällt aber, verglichen mit den Neutrophilen, schwächer aus. Es dürfte sich bei der positiven Peroxydase-Reaktion um eine endogene Monozyteneigenschaft handeln, die auf eine myeloische Genese der Monozyten hinweist.

Die Monozytenleukämie

Geschichtlicher Überblick

RESCHAD und SCHILLING teilten 1913 einen Fall einer "Splenozytenleukämie" mit, der als die Erstbeschreibung einer Monozytenleukose angesehen werden kann (43):

- * Es handelte sich um einen 33jährigen Patienten, der über Mattigkeit, Appetitlosigkeit und eine ausgesprochene Blässe der Haut klagte. Die klinische Untersuchung brachte eine "Gingivitis", ausgedehnte Hautblutungen, Nasen-Augen-Blutungen und eine Leukozytose von 56.000 Leukozyten/ml an den Tag. Der Prozentsatz der Monozyten betrug dabei 74%. Der Patient verstarb 18 Tage nach der Aufnahme in die Klinik. Bei der Sektion fand man in Knochenmark, Milz und mesenterialen Lymphknoten ausgedehnte Monozyten-Infiltrate, daneben aber auch zahlreiche myeloische Herde, die als "reparative myeloische Metaplasie" gedeutet wurden. Die leukämischen Zellen zeigten - nach RESCHAD und SCHILLING - eine "Neigung zu erhöhter Kernlappung", eine deutliche "Sonderung im Ektoplasma, feinkörniges Endoplasma und schließlich die sehr häufige Bildung von zackigen Pseudopodien".

Diese neuartige Leukose-Form wurde als selbständige "System-Leukämie" der myeloischen und der lymphatischen Leukose zur Seite gestellt ("Splenozytenleukämie" oder "Übergangsformen-leukämie").

In der Folgezeit wurde eine große Anzahl ähnlicher Fälle mitgeteilt, jedoch erschwerten natürlich die große Unsicherheit der rein morphologischen Diagnostik und die unterschiedlichen Auffassungen über die Genese der Monozyten einen sinnvollen Vergleich und eine wissenschaftliche Auswertung.

Die Mehrzahl der Autoren hielt die Monozytenleukose für eine Erkrankung des RES. Eine Reihe von Untersuchern wollte bewiesen und sogar beobachtet haben, wie sich RES-Zellen in Leber, Milz und Lymphknoten "in Ablösung und Umwandlung" befanden. Aus statischen Gewebsschnitten eine dynamische Entwicklung einer Zellart in eine andere ableiten zu wollen, erscheint jedoch unmöglich.

Die vor allem zwischen SCHILLING und NÄGELI bestehenden unterschiedlichen Meinungen über Wesen und Natur der Monozytenleukose führten zu einer Unterteilung der Monozytenleukämie in einen

"Typ SCHILLING": RES-Monozyten-Leukose
und einen

"Typ NÄGELI": myeloische Monozyten-Leukose.

Diese Aufteilung der Monozytenleukose in verschiedene Formen, die lediglich als Varianten e i n e r Grundkrankheit angesehen werden können, beruhte auf den verschiedenen Ansichten über die Genese und Einordnung der Monozyten im Rahmen des blutbildenden Systems. Logischerweise muß man dann noch eine lymphatische Monozytenleukose und einen Mischtyp aus "Typ NÄGELI" und "Typ SCHILLING" fordern ("Typ HITTMAIR").

Wegen fehlender therapeutischer und prognostischer Gründe erscheint es weder sinnvoll noch erforderlich, verschiedene Monozytenleukose-Typen zu unterscheiden, da es sich lediglich um Spielarten einer Grunderkrankung handelt und sich der Streit um die Monozytengenese im wesentlichen erübrigt hat. Jedoch muß festgehalten werden, daß in der Tat eine große morphologische Variationsbreite innerhalb der Monozytenleukämie besteht, die zu einer Auffächerung der Monozytenleukose verleiten kann.

Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

1. Untersuchungsgut, Anzahl der Fälle und Definition

Die eigenen Untersuchungen und Auswertungen, über die im folgenden berichtet werden soll, wurden an 21 Patienten mit einer Monozytenleukose durchgeführt:

Anzahl der Fälle: Es handelte sich bei der Monozytenleukämie nicht, wie vielfach angenommen wird, um eine "seltene" Erkrankung. Vielmehr fanden wir in unserem nur 4-jährigen Krankengut (1966-1970) immerhin 21 Monozytenleukämien bei einer Gesamtzahl von 65 akuten Leukosen.

Definition: Die Definition der Monozytenleukämie sollte nach den zytochemischen Merkmalen der normalen, peripheren Blut-Monozyten unter Zuhilfenahme morphologischer Kriterien erfolgen. So haben wir neben der PAPPENHEIMschen Übersichtsfärbung zur diagnostischen Differenzierung der akuten Leukämien folgende zytohistochemischen Untersuchungen angewandt (27,28,29,30,31):

1. Methoden zum Esterase-Nachweis mit den Substraten: alpha-Naphthylazetat, Naphthol-AS-D-Azetat, Naphthol-As-D-Chlorazetat.
2. Peroxydase-Technik nach GRAHAM-KNOLL (Mod.n. UNDRITZ).
3. Perjodsäure-Schiff-Technik (PAS).
4. Methoden zum Nachweis der sauren Phosphatase mit den Substraten: alpha-Naphthylphosphat und Naphthol-AS-Bi-Phosphat.

Hieraus wurde folgende Definition für die Monozyten-Leukämie (Esterase-Typ) abgeleitet: Eine Monozytenleukose liegt dann vor, wenn mehr als 50% der leukämischen Zellen im Knochenmarksausschlag beim Nachweis der "unspezifischen Esterase" die Stärkegrade 3 und 4 aufweisen, wobei die Befunde der PAS-Reaktion, sowie der Peroxydase- und Naphthol-AS-D-Chlorazetat-Esterase-Reaktion zusätzliche Informationen liefern.

Die mathematisch-statistischen Werte wurden, soweit erforderlich, wegen der geringen Anzahl der Fälle nur als Mittelwert M und als Standardabweichung nach folgenden Formeln angegeben:

$$M = \frac{S(x)}{N}$$

$$\pm \sigma = \sqrt{\frac{S(x)^2}{N} - M^2}.$$

2. Anamnestische Angaben im Prodromalstadium

Bei der Erhebung anamnestischer Befunde (Abb.3) muß auf zwei Schwierigkeiten hingewiesen werden: einerseits hängen die Angaben der subjektiven Beschwerden naturgemäß von der Empfindlichkeit der Patienten ab, andererseits bestimmen Explorationstechnik und Erfahrung des Untersuchers in nicht unerheblichem Ausmaße die Aussagekraft der Anamnese. Daher sollten die ermittelten Angaben und Zahlen nicht als absolut oder definitiv betrachtet werden, sondern wollen Hinweise geben und einige Akzente setzen.

Ganz im Vordergrund der Symptomatik der Monozytenleukose stehen Allgemeinbeschwerden wie Schwäche, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Leistungsminderung. Diese unspezifischen Symptome ließen sich bei 21 von 22 Patienten (~95%) nachweisen. In vereinzelt Fällen (~10%) wurden Kollaps-ähnliche Zustände mit Bewußtseinsverlust angegeben, die wohl auf eine hochgradige Anämie bei einem schlechten Allgemeinzustand zurückgeführt werden können.

Die weiteren Beschwerden des präleukämischen Stadiums sind ebenfalls unspezifischer Art: Fieber ließ sich bei 15 der 22 Fälle (~70%) eruieren, wobei das Bild von subfebrilen Temperaturen bis zu hochfieberhaften Zuständen variierte.

wie bei einem malignen Prozess zu erwarten war, zeigten 60% der Patienten eine erhebliche Gewichtsabnahme (~5-7 kg) innerhalb der letzten Monate vor der stationären Aufnahme.

Als "Start-Symptom" kann oftmals ein "grippaler Infekt" imponieren, der mit Hals- und Schluckbeschwerden, einer "Tonsillitis" und allgemeinem Krankheitsgefühl einhergeht (~45%). Dieses oft als eitrige Mandelentzündung gedeutete Anfangsbild einer Monozytenleukose ist Penizillin-resistent.

Krampfartige bis kolikartige Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation (Oberbauch, Gelenke, Kopf, Wirbelsäule) können ebenfalls noch zu den "Hauptsymptomen" der präleukämischen Phase gezählt werden (~50%).

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten ließen sich vegetative Beschwerden auffinden (~55%). Über Nachtschweiß, wie er für die Tuberkulose als typisch angesehen wird, klagten weit mehr als ein Drittel aller Kranken mit einer Monozytenleukämie (~39%).

Ausgesprochene und als unangenehm empfundene Schlafstörungen, insbesondere Durchschlafstörungen, wurden von ~30% der Patienten angegeben. In Zusammenhang damit steht die erhöhte "innere Unruhe", welche auf den psychogenen Hintergrund dieser Schlaflosigkeit hindeutet.

Eine "Gingivitis" im Sinne einer "gingivalen Hyperplasie" fand sich in der präleukämischen Phase der Monozytenleukämie bei etwa einem Viertel aller Patienten (~23%); diese Schwellung der Gingiva geht mit morphologischen Veränderungen des Zahnfleisches einher: es erscheint höckrig, rauh, gerötet und ist gegen die Schneidezähne verschieblich. Die Hyperplasie der Gingiva kann erhebliche Ausmaße annehmen.

Symptome von seiten der Atmung - Dyspnoe - und des Kreislaufes - "Herzklopfen" - (~22%) sind auf die Anämie zurückzuführen, die sich häufig bereits im Prodromalstadium nachweisen läßt. Die Beschwerden treten vorzugsweise bei Belastungen auf.

Bei drei Patienten wurden ausgesprochen symptomlose bzw. symptomarme präleukämische Verläufe beobachtet. Eine schwer stillbare Blutung nach einer banalen Verletzung war hier der einzige Hinweis auf eine prospektive hämatologische Systemerkrankung.

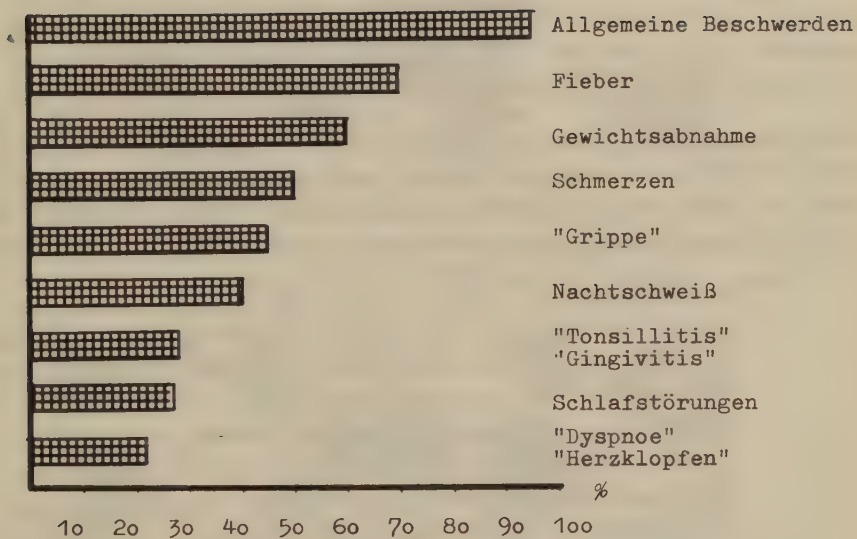


Abb.3: Beschwerden und klinische Symptome im Prodromal-
stadium der Monozyten-Leukämie

Das klinische Vorstadium der Monozytenleukose hatte einen akuten, progredienten Charakter. Die führenden Symptome ließen sich nur wenige Monate zurückverfolgen. Zwischen dem Alter der Patienten und der Dauer des Prodromalstadiums bestand in unserem Krankengut eine Beziehung: mit zunehmendem Lebensalter verliert das klinische Vorstadium mehr und mehr seinen akuten Charakter (Abb.7). Bei jüngeren Kranken dauerte die präleukämische Phase zwischen 1 und 7 Wochen, während bei älteren Patienten eine Beschwerdedauer bis zu 6,5 Monate nachgewiesen werden konnte.

Über die Histologie des Knochenmarks im präleukämischen Stadium (Abb. 4,5,6) der Monozytenleukämie ist bislang nichts bekannt. Hier sei eine Zufallsbeobachtung mitgeteilt, die hinsichtlich der zytologischen Pathogenese der Leukämien Aufmerksamkeit verdient:

Ein 28-jähriger Patient, der sich wegen Verdacht auf Hepatitis epidemica und wegen unklarer hämatologischer Befunde in stationärer Behandlung befand, entwickelte im Laufe des Kliniksaufenthaltes unter ständiger Blutbild- und Knochenmarks-Kontrolle eine Monozyten-Leukämie. Das Anfangsbild der späteren Leukose wurde als Panmyelopathie mit einer starken Hyperplasie der Erythropoiese, entsprechend dem Bild einer prospektiven Erythroleukämie beschrieben. Im Laufe von etwa 3 Wochen wurde die deutlich hyperplastische Erythropoiese zurückgedrängt von wuchernden, unreifen Monozyten, die mit 62% aller kernhaltigen Zellen im Knochenmark stark vermehrt waren. Es hatte sich innerhalb kurzer Zeit - ausgehend von einer Panzytopenie mit hyperplastischem Knochenmark - eine Monozytenleukämie (Esterase-Typ) manifestiert (Abb. 4,5,6). Die Bestimmung der Erythrozyten-Enzyme (Hexokinase, Phosphoglyceromutase, Pyruvatkinase, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Glutathionreduktase, Enolase), sowie die Bestimmung von reduziertem Glutathion und ATP erbrachte keine sicher pathologischen Werte.

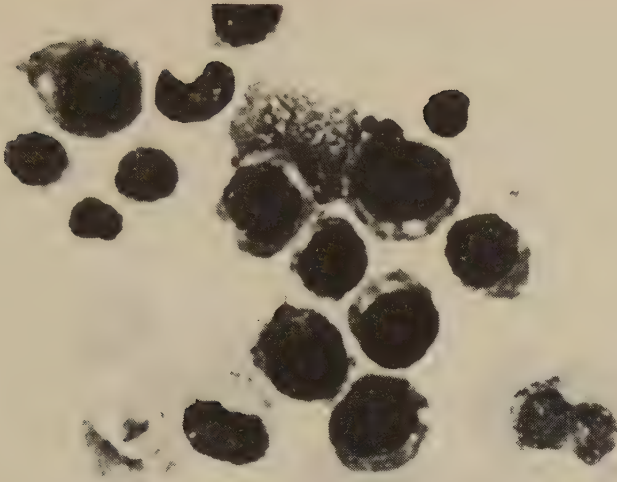


Abb.4: Vorstadium einer Monozyten-Leukämie ("Präleukämie").
Deutliche Hyperplasie der Erythropoese, keine Leukosezellen.
Knochenmarksausstrich. PAPPENHEIM-Färbung, Vergr. 1400mal.

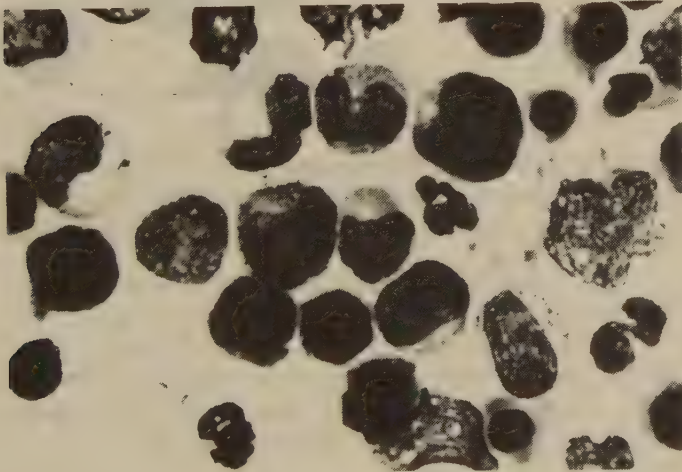


Abb.5: Deutlich hyperplastische Erythropoese, daneben einzelne
"Blasten" (2 Wochen später). Knochenmarksausstrich.
PAPPENHEIM-Färbung, Vergr. 1400mal.

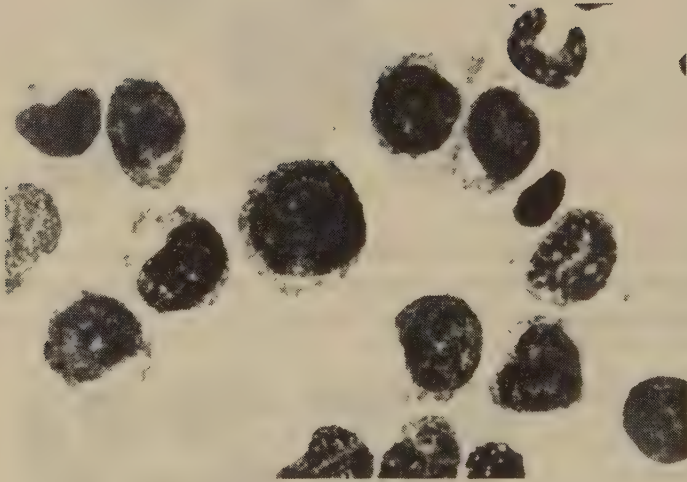


Abb.6: Zellreiches Mark mit überwiegend unreifen monozytären Zellen (Monozyten-Leukämie) nach 4 Wochen. Knochenmarksausstrich. PAPPENHEIM-Färbung, Vergr. 1400mal.

Abb. 4, 5 und 6: Verlaufsbeobachtung einer Monozyten-Leukämie vom präleukämischen Stadium bis zum Vollbild einer Leukose vom monozytären Typ.

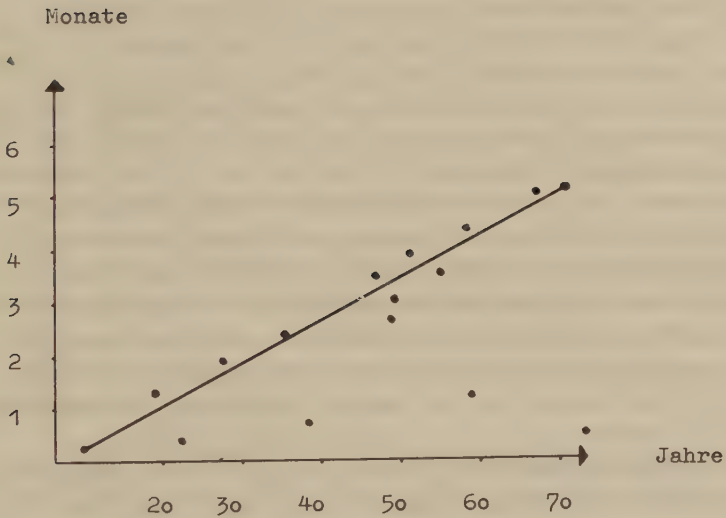


Abb.7: Dauer der "präleukämischen Phase" der Monozyten-Leukämie (Monate) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten (Jahre)

3. Klinische Befunde

a) Körperliche Befunde

Während das klinische Vorstadium und die Symptomatik des Prodromalstadiums der Monozytenleukose sich nicht signifikant von den übrigen akuten Leukosen abheben, lassen sich hinsichtlich der klinischen Befunde (Abb.8) bei der körperlichen Untersuchung einige auffällige Unterschiede feststellen:

Die oro-pharyngeale Affektion, die bei nahezu 4/5 der Patienten gefunden wurde (78%), muß als auffälligster klinischer Befund der Monozytenleukämie angesehen werden. Hierbei stand die Beteiligung der Mundschleimhaut und der Gingiva an erster Stelle (50% absolut). In manchen Fällen war das Zahnfleisch faltig, nicht entzündlich und geschwollen im Sinne einer "gingivalen Hyperplasie". Die Zahnfleisch-Schwellungen nahmen z.T. erhebliche Ausmaße an, so daß die Zähne mehr oder weniger vollständig verdeckt waren. In anderen Fällen fanden sich entzündete Schleimhautareale, sowie phlegmonöse Infiltrate (17%) und Blutungen. Gelegentlich wurden leukämische Infiltrationen beobachtet, welche in Form weißer Knötchen netzartig verbunden waren und die gesamte Mundschleimhaut überzogen. Nach unseren Beobachtungen stellten sich die morphologischen Veränderungen der Gingiva bei der Monozytenleukose insgesamt - neben Blutungen und leukämischen Infiltraten - unter dem Bild einer "Stomatitis" oder einer Parodontose dar.

Infolge der verminderten reifen, d.h. funktionstüchtigen Leukozyten bei akuten Leukämien kommt es zu einer abgeschwächten Abwehrlage des erkrankten Organismus. Diese erhöhte Infektionsbereitschaft manifestierte sich bei der Monozytenleukose am lymphatischen Rachenring (~40%), der entzündlich angeschwollen, zerklüftet und häufig infiltriert erschien.

Gelegentlich fanden wir als markantes Symptom eine "klosige" Sprache (~10%), die jedoch erst bei extremen Schwellungen des lymphatischen Rachenringes bemerkbar wurde. In zwei Fällen liefen neben dem eigentlichen Krankheitsgeschehen schwere nekrotisierende Tonsillitiden mit Fieberschüben bis zu 40 C als zusätzliche Komplikation ab. Aber auch kleine bis mittelgroße nekrotische Beläge waren 8 mal nachweisbar, so daß eine ulzerierende Angina bei der Monozytenleukose noch als recht typisch gelten darf. Entsprechend den geweblichen Defekten und multiplen Zelluntergängen im Mund-Rachen-Bereich war manchmal (~10%) ein süßlich-fauliger Foetor ex ore feststellbar. Auf der Zunge fanden sich in einer Reihe von Fällen (~35%) weißliche, abstreifbare Beläge. Auch morphologische Veränderungen der Lippen waren bei 25% der Fälle im Rahmen des oro-pharyngealen Symptomenkomplexes festzustellen. Neben einer auffälligen Trockenheit und Rissigkeit konnten wir leukämische Infiltrationen an Lippe und am Zungengrund beobachten (~12%).

Eine sog. "facies leontina", eine birnenförmig angeschwollene und aufgetriebene Gesichtsform infolge ausgedehnter Infiltrat-Herde, konnte nur selten in typischer Ausprägung gefunden werden (2 von 22 Fällen).

Lymphknotenschwellungen als Ausdruck regionärer Abwehrmechanismen oder leukämischer Zellwucherungen waren bei jüngeren Patienten (bis 50 Jahre) mit einer Monozyten-Leukose ein ausgesprochen konstantes Symptom. Insgesamt wurden bei weit mehr als der Hälfte der Kranken (~60%) deutlich vergrößerte, in der Regel verschiebliche Lymphknoten von derber Konsistenz gefunden. Hinsichtlich der Lokalisation der Lymphknotenschwellungen ergab sich kein auffälliges Bild: diffuse oder lokale Vergrößerungen (zervikal, submandibulär, inguinal, intrathorakal).

Entsprechend der Funktion der Milz als funktioneller, in den Blutkreislauf eingeschalteter Lymphknoten bestand in der Hälfte der Fälle ein deutlicher Milztumor, der extreme Größen erreichen kann (beobachtetes max. Milzgewicht: 6,3 kg, Ausdehnung bis ins kleine Becken); der Palpationsbefund zeigte in der Regel eine harte, nicht druckschmerzhaft Milz. Bei zwei Patienten musste eine Splenektomie durchgeführt werden; die Indikation war in einem Fall eine Milzruptur, in einem anderen eine erhebliche Splenomegalie (Milzgewicht: 6,3 kg).

Eine Lebervergrößerung mäßigen Ausmaßes (1-5 QF) war in den meisten Fällen nachzuweisen (~65%). Beim Tastbefund stellte sich eine Leber mit glatter Oberfläche und verhärteter Konsistenz dar; nur selten bestand Druckschmerzhaftigkeit.

Schmerzen (~55%) bei der Monozytenleukämie wurden in Form von Dauerschmerzen, seltener als intermittierende Schmerzanfälle unterschiedlicher Lokalisation angegeben: linker Oberbauch (keine Abwehrspannung, kein umschriebener Druckschmerz), Nierenlager, Wirbelsäule und Röhrenknochen.

Eine kompensatorische Tachykardie mit einem Systolikum über allen Ostien, sowie eine oftmals erhebliche Blässe von Haut und Schleimhäuten (~60%) sind als Symptome der immer vorhandenen Anämie zu nennen.

Petechien und Blutungen traten bei der Monozytenleukämie in 33% der Fälle auf.

Fieber, meist in Form des remittierenden Typs gehört - entsprechend den multiplen entzündlichen Vorgängen bei der Monozytenleukose - zu den praktisch immer nachweisbaren Begleitsymptomen. Der höchste beobachtete Wert lag bei 39,8° C.

Der Ernährungszustand war meist wegen des akuten Krankheitsbeginns gut (~60%), der Allgemeinzustand erschien oft deutlich bis schwer reduziert (~66%). Die Patienten mit einer Monozytenleukose machten in der Regel (~66%) einen schwerkranken Eindruck.

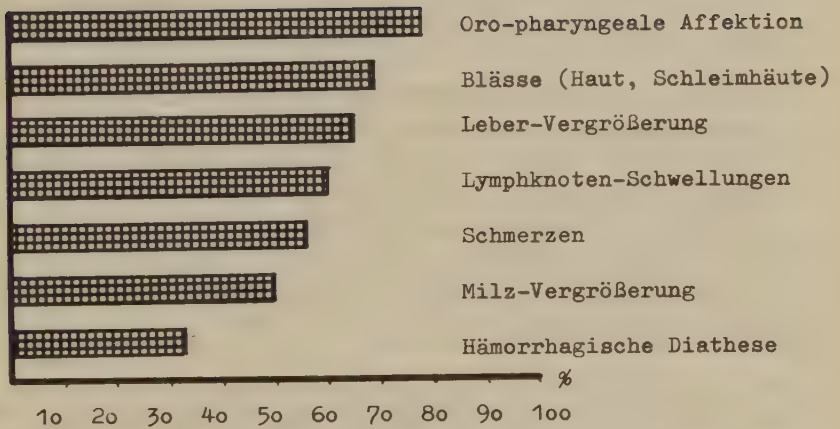


Abb.8: Klinische Befunde bei Kranken mit Monozyten-Leukose

b) Allgemeine Laborbefunde

Die chemisch erfaßbaren, pathologisch veränderten Laborwerte können nicht als Befunde sui generis verstanden werden, sondern müssen als Sekundärveränderungen des eigentlichen Krankheitsgeschehens gedeutet werden (Abb.9):

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) war bei allen Patienten mit einer Monozytenleukämie extrem beschleunigt (100%; $M = 80,1/112,7 \text{ mm} \pm 40,4 / \pm 35,8 \text{ mm}$). Der maximal beobachtete Wert der BSG lag bei 144/158 mm.

Der Anstieg der Enzym-Aktivitäten im Serum bei der akuten Monozytenleukose war ein häufiger, jedoch nicht konstanter Befund: So war in mehr als der Hälfte der Fälle eine deutlich erhöhte LDH-Aktivität im Serum nachweisbar (55%; $M = 915 \text{ mU/ml} \pm 610 \text{ mU/ml}$; höchster gemessener Wert: 1910 mU/ml). Werte über 1000 mU/ml wurden in 15% der Fälle beobachtet. Bei der Auftrennung in die 5 Isoenzyme der LDH konnte kein typischer Befund erhoben werden.

Die Aktivitäten von GOT und GPT waren ebenfalls bei etwa der Hälfte der Patienten schwach erhöht (50%). Die Werte lagen zwischen dem Normbereich und 100 mU/ml ($M\text{-GOT} = 33,4 \text{ mU/ml} \pm 19 \text{ mU/ml}$, Maximal-Wert 52 mU/ml; $M\text{-GPT} = 17,6 \text{ mU/ml} \pm 4,9 \text{ mU/ml}$, Maximal-Wert 27 mU/ml).

Andere Enzym-Aktivitäten, wie AP, CPK und GLDH zeigten nur in seltenen Fällen Abweichungen von der Norm.

Der Harnsäure-Spiegel im Serum war infolge des gesteigerten Kernzerfalls in 45% der Fälle erhöht ($M = 11,4 \text{ mg\%} \pm 3,14 \text{ mg\%}$, Maximal-Wert 19 mg%). Ein Unterschied der Harnsäure-Konzentration zwischen Männern und Frauen wurde nicht festgestellt. Zwischen der Harnsäure-Konzentration im Serum und der Höhe der peripheren Leukozytenwerte bestand eine direkte Korrelation.

Die Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen lagen in einer Reihe von Fällen (Harnstoff 50%; Kreatinin 20%) als Ausdruck funktioneller Störungen, meist extrarenaler Ursache, zum Teil aber auch infolge leukämischer Infiltrate, deutlich über dem Normbereich (M-Harnstoff = $124,7 \text{ mg\%} \pm 68 \text{ mg\%}$, Maximal-Wert $266 \text{ mg\%}$; M-Kreatinin = $2,4 \text{ mg\%} \pm 0,74 \text{ mg\%}$, Maximal-Wert $3,4 \text{ mg\%}$).

⁴

Das Gesamteiweiß war in einem Drittel der Fälle (35%) bei der Monozytenleukämie erniedrigt (M = $5,8 \text{ g\%} \pm 0,2 \text{ g\%}$). Gelegentlich zu beobachtende Erhöhungen des Gesamteiweiß-Gehaltes (M = $10,3 \text{ g\%} \pm 2,6 \text{ g\%}$, Maximal-Wert $11,0 \text{ g\%}$) waren auf eine gamma-Globulin-Vermehrung zurückzuführen.

Das Elektrophorese-Diagramm zeigte eine Hypalbuminämie (35%; M = $2,85 \text{ g\%} \pm 0,31 \text{ g\%}$, Minimal-Wert $2,5 \text{ g\%}$), in einem Fall eine Erhöhung des Albumingehaltes im Serum ($4,8 \text{ g\%}$), gelegentlich eine Erhöhung der alpha -Globuline (20%), sowie in einer Reihe von Fällen (45%) eine Hyper-gamma-Globulinämie (M = $3,4 \text{ g\%} \pm 1,38 \text{ g\%}$). Paraproteine waren nicht nachweisbar; Immunglobuline vom IgG-Typ wurden bei einem Patienten gefunden.

Unter den Elektrolyten im Serum waren die Serumeisenwerte in 5 Fällen (25%) deutlich erhöht (M = 188 ug/100 ml), in einem Fall auf 14 ug/100 ml erniedrigt; bei einem Patienten beobachteten wir eine Erhöhung des Serumkalzium-Wertes auf $6,9 \text{ mval/l}$.

Spontane Hyperfibrinolyse (s. Fall K.H.L.), die klinisch inapparent bleiben oder auch zu bedrohlichen Blutungen führen können, traten in 2 Fällen im Laufe einer Monozytenleukose auf.

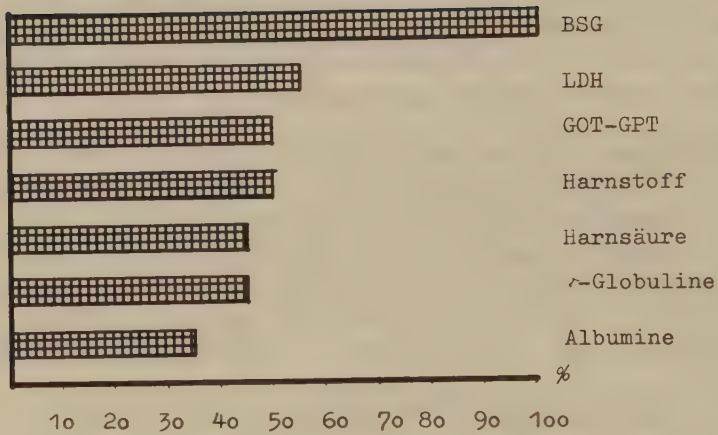


Abb.9: Laborchemische Veränderungen bei Kranken mit
Monozyten-Leukämie (pathologische Werte)

c) Alters-, Geschlechts- und Blutgruppen-Verteilung

1. Die Geschlechtsverteilung bei der Monozytenleukose entsprach etwa den Verhältnissen bei den übrigen akuten Leukämien; wir fanden in unserem Krankengut ein Verhältnis von 9 Frauen zu 12 Männern (40 : 60).
2. Die Monozytenleukämie kam in allen Lebensaltern vor; jedoch ließ sich für manche Altersgruppen eine gewisse Bevorzugung feststellen (Abb.10). Ein erster deutlicher Gipfel der Monozytenleukose-Häufigkeit lag im frühen Erwachsenen-Alter (20-30 J.), während diese Leukoseform im mittleren Lebensabschnitt (30-40 J.) vergleichsweise seltener war. Hieran schloß sich ein bis ins hohe Lebensalter kontinuierlich ansteigender "peak" in der Häufigkeitsverteilung an.
3. Mehr als die Hälfte der Patienten mit einer Monozyten-Leukämie hatte die Blutgruppe O. Dagegen war die Häufigkeit der übrigen Blutgruppen deutlich vermindert:

Blutgruppe O: 60% (normale Verteilung 42%)
Blutgruppe A: 35% (normale Verteilung 43%)
Blutgruppe B: 5% (normale Verteilung 11%).

Die Häufigkeit der Rh-Faktoren entsprach weitgehend der Normalverteilung (14% negativ, 86% positiv).

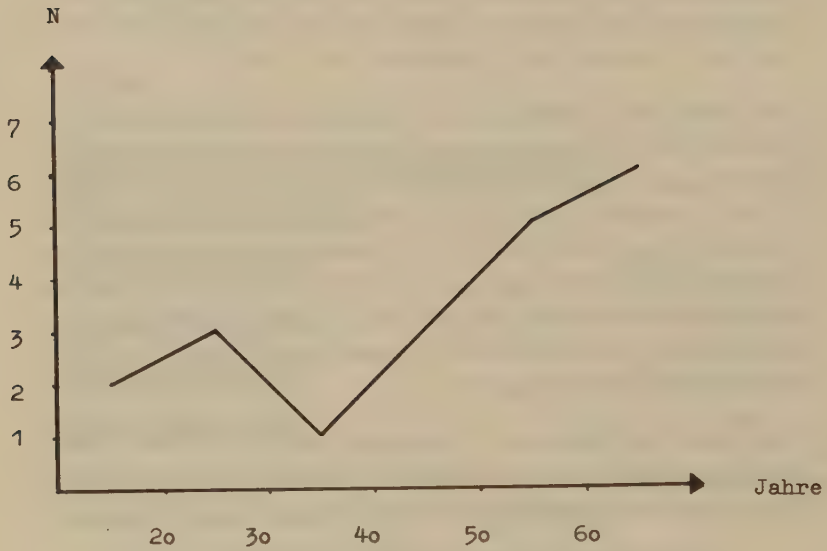


Abb.10: Altersverteilung (Jahre) der Kranken (N) mit Monozyten-Leukämie

4. Hämatologische Befunde

a) Peripheres Blutbild

Eine mäßige Thrombozytopenie ($M = 67.000/\text{cmm} \pm 39.000/\text{cmm}$; Minimal-Wert = $6.500/\text{cmm}$), sowie eine Erythrozytopenie ($M = 2,87 \text{ Mill.}/\text{cmm} \pm 0,82 \text{ Mill.}/\text{cmm}$; Minimal-Wert = $1,9 \text{ Mill.}$) konnten stets nachgewiesen werden, wobei die Werte für Männer und Frauen identisch waren. Daneben wiesen die Erythrozyten qualitative Veränderungen auf: als Zeichen der Anämie sahen wir praktisch immer eine ausgeprägte Anisozytose und Poikilozytose.

Das Verhalten des weißen Blutbildes verdient naturgemäß bei den Leukosen allgemein besondere Aufmerksamkeit: Die Verteilung der Leukozytenwerte zeigt (Abb.11), daß leukämische Verlaufsformen gegenüber den sub- bis aleukämischen Typen der Monozytenleukämie in den Hintergrund treten. Mehr als die Hälfte der Patienten (12 von 21 = 60%) wiesen Leukozytenwerte unter $20.000/\text{cmm}$ auf. Es konnten jedoch auch Leukozytosen von 150.000 bis $200.000/\text{cmm}$ im Verlauf der Monozytenleukämie beobachtet werden. Für Männer betrug der Mittelwert der peripheren Leukozyten $14.200 \pm 10.000/\text{cmm}$, für Frauen $56.700 \pm 53.500/\text{cmm}$. Der Mittelwert unseres gesamten Krankenkollektives lag bei $38.800/\text{cmm}$. Zwischen der Höhe der peripheren Leukozytose und der Prognose der Monozytenleukämie konnte kein signifikanter Zusammenhang bewiesen werden. Jedoch wiesen die Patienten mit einer hohen initialen Leukozytose schwere Krankheitsbilder auf.

Die sub- bis aleukämischen Verlaufsformen der Monozytenleukämie fanden sich vorzugsweise im höheren Lebensalter ($>55 \text{ J.}$); 9 der 12 Patienten mit relativ niedrigen Leukozytenwerten waren älter als 55 Jahre (Abb.12).

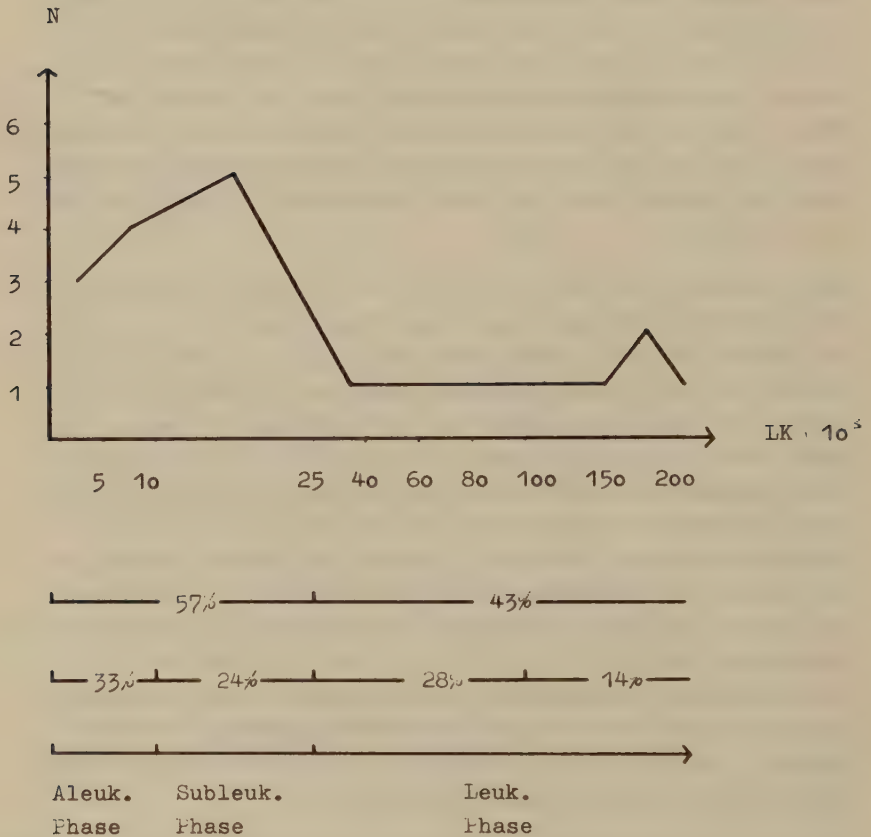


Abb.11: Häufigkeit (N;%) der initialen Leukozytenzahl ($LK \times 10^4$) bei Monozyten-Leukämien

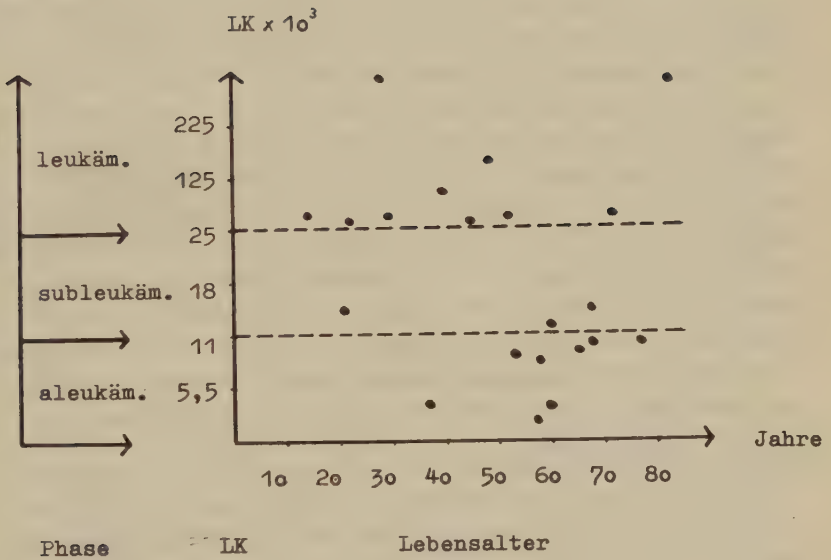


Abb.12: Beziehung zwischen initialen Leukozyten-Werten (LK x 10³) und dem Lebensalter der Patienten (Jahre)

Das Differentialblutbild (Tab.2) der Monozytenleukose wurde von Monozyten, Monoblasten und unreifen monozytoiden Zellen ("Blasten") beherrscht, die bis zu 96% der kernhaltigen Zellen im peripheren Blutaussstrich ausmachten. Im Mittel betrug der Anteil der Blasten $67\% \pm 20\%$. Der Anteil der Leukosezellen kann auch wesentlich geringer sein (3%), meistens jedoch herrschten unreife Monozytenvorstufen vor, so daß der Eindruck eines relativ "einförmigen" Blutbildes entstand. Das Auftreten von "Paramyeloblasten" im peripheren Blut wies auf die Mitbeteiligung der Granulopoiese in das neoplastische Krankheitsgeschehen bei der Monozytenleukose hin. Jedoch könnte es sich bei diesen Zellen auch um Vorstufen aus der monozytären Reihe gehandelt haben. Dies bestätigte uns, daß die morphologische Differenzierung zwischen "Paramyeloblasten" und leukotischen Monozyten sehr schwierig sein kann.

Die leukämischen Monozyten unterscheiden sich von normalen Blutmonozyten durch ihre stärkere Kernpolymorphie, die zu bizarren Segmentierungen, Einschnürungen und Einbuchtungen führen kann. Meistens erschien das Zytoplasma leukotischer Monozyten gegenüber dem Normalbefund stärker blau gefärbt. Die Zellformen variierten zwischen rund-oval bis zipfelig-eckig. Das Zytoplasma wies gegenüber den normalen Monozyten stärkere rötliche Granulationen auf, welche diskret im perinukleären Plasma lokalisiert oder aber diffus über die gesamte Zelle verteilt vorkamen. Im Vergleich mit den leukämischen Monozyten im Knochenmark machten die peripheren, ausgeschwemmten Leukosezellen einen ausgereifteren Eindruck.

Auffällige periphere Lymphozytosen (41-78% im Differential-Blutbild) sahen wir in 4 Fällen. Veränderungen des Differentialblutbildes im Sinne einer "Linksverschiebung" waren bei 5 Patienten vorhanden

Fälle	LK $\times 10^3$	Differentialblutbild									Ery $\times 10^6$	Thr $\times 10^3$
		Bl	Prm	Mm	St	Sg	Eo	Ba	Mz	Ly		
Sch.A.	3,3	1			24	13	1		17	44	3,4	67
R.B.	14,8	19	0,5		22	16		0,5	33	9	3,6	46
F.W.	7,7			0,5	1,5	28			40	30	2,2	45
F.K.	150				7	5		1	87		2,5	42
W.H.	108					2,5	0,5		89	8	4,0	90
E.H.	8,0				6	50			34	10	2,4	102
T.F.	39,2				1	18			3	77	3,6	161
L.Kh.	14,4				5	33			48	14	2,0	65
D.R.	26,6	5			2				84	9	2,0	27
R.R.	12,0				5	16		1	69	9	3,9	112
R.H.	47,9		0,5		0,5	2,5			96	0,5	2,2	6,5
K.O.	62,0	42			5	11			32	10	4,3	165
O.K.	9,5				1	3			82	14	1,9	64
Sch.W.	12,4			2	9	46	1		12	30	1,8	81
H.R.	3,7					41			18	41	2,9	89
S.W.	14,0	7							47	46	3,4	120
M.R.	50,2	2		2		2			80	14	3,3	27
H.M.	180			0,5	0,5	9			89	1	3,1	100
D.A.	5,1				3,5	33	3,5		29	31	2,1	40
B.K.	41,6		1		2	4			88	5	2,1	52

Tab.2: Differenzierte Auswertung des peripheren Blutbildes bei 21 Fällen mit Monozytenleukämie (Erythrozyten $\times 10^6$, Leukozyten $\times 10^3$, Thrombozyten $\times 10^3$; Differentialblutbild in %). Erklärung der Abkürzungen:

Bl = "Blasten"	Prm = Promyelozyten	Mm = Metamyeloz.
St = Stabkernige	Thr = Thrombozyten	Eo = Eosinophile
Sg = Segmentkernige	Ery = Erythrozyten	Ba = Basophile
Mz = Monozyten	LK = Leukozyten	Ly = Lymphozyten

Gelegentlich beobachteten wir bei der Monozytenleukose im peripheren Blut Promyelozyten (3 Fälle), Myelozyten (1 Fall) und Metamyelozyten (3 Fälle); bei den als "Blasten" bezeichneten Zellformen handelte es sich zum überwiegenden Teil um Vorstufen der monozytären Reihe.

Der für die akuten Leukosen charakteristische "Hiatus leucaemicus" - das Nebeneinander von jungen Zellelementen der Granulopoiese und reifen Granulozyten bei vollständigem Fehlen halbreifer Granulozyten (Metamyelozyten, Myelozyten) - war bei den Monozytenleukosen trotz der nosologischen Zugehörigkeit zu dieser Krankheitsgruppe in der Regel nicht vorhanden.

b) Knochenmark

Das Knochenmarkspunktat (Tab.3) bei Monozytenleukämien zeigte in 18 von 20 Fällen (90%) zellreiche Ausstriche mit atypischen monozytoiden, polymorphen Zellen, deren Anteil an allen kernhaltigen Vorstufen im Knochenmark im Mittel 65% ausmachte ($M = 65\% \pm 15\%$; Maximal-Wert: 97%; Minimal-Wert: 14%). Es handelte sich dabei um "Blasten" aus der monozytären Entwicklungsreihe mit lockerer Kernstruktur, Nukleolen, basophilem Plasma mit azurophiler Granulation. Diese Zellelemente waren im Knochenmark größer, unreifer und weniger ausdifferenziert als die peripheren Leukosezellen.

Zweikernige Blasten und andere gröbere Kernveränderungen als Zeichen einer gestörten Karyokinese sahen wir in 2 Fällen. Das Zytoplasma der leukämischen Monozyten enthielt bei 55% der Kranken azurophile Granula, die oft den gesamten Zellkörper überzogen, so daß die Blasten morphologische Ähnlichkeit mit Promyelozyten zeigten. Das Zytoplasma dieser granulierten leukämischen Monozyten wies eine tiefblaue Farbe auf (Basophilie), wobei die Zellformen zipfelig, eckig, polygonal, oft lädiert oder bizarr geformt waren.

Fälle	Bl	Prm	M	Mm	St	Sg	Eo	Ba	Mz	Ly	Pz	Rz	Ep	Thp
Sch.A.		2		5	7	6			78	1			1	(+)
F.W.		2	11		7,5		2,5		50	8	0,5	9	9,5	+
F.WK.				17			1		70	2			10	(+)
W.H.				1					97	1			1	Ø
E.H.	16	8	1	1	6	15			45	7			1	(+)
T.F.			7	10	9	6	1	1	63	2			1	(+)
L.Kh.		4	5		2		1		25	2	1		60	(+)
D.R.		1	1		1	9			55	16	1		16	+
R.R.		4	3	6	12	5	1		43	1			25	+
R.H.								1	96	2			1	Ø
K.O.	16				3	2			73	6				(+)
O.K.			1	1		1	1		85	2	2	2	5	+
Sch.W.		1	1	1					17				80	(+)
H.R.			1	1		5			14	2	5		72	+
S.W.					1				73	12	13		1	(+)
D.H.	4	1	5	8	5	7			54		3		13	+
M.R.					0,5		0,5		94	4			1	Ø
H.M.	1	2	2	5	1	4		2	82				1	Ø
D.A.			2	2					56		14		26	+
B.K.									84	2	10		4	Ø

Tab.3: Differenzierte Auswertung der Sternalpunktate bei 20 Fällen mit Monozytenleukose (in % auf 200 ausgezählte Zellen); Erklärung der Abkürzungen (in Klammern die Normalwerte %):

Bl = "Blasten" (0-2)	St = Stabkernige (7-30)
Prm = Promyelozyten (1-8)	Sg = Segmentkernige (20)
M = Myelozyten (5-19)	Eo = Eosinophile (1-7)
Mm = Metamyelozyten (11-32)	Ba = Basophile (0-1)
Pz = Plasmazellen (0-2)	Mz = Monozyten (0-5)
Rz = Retikulumzellen (0-2)	Ly = Lymphozyten (3-17)
Ep = Erythropoiese (10-30)	Thp = Thrombopoiese

Diesen gekörnten Monozytenvorstufen standen Zellformen gegenüber, welche ein glasig-durchsichtiges Plasma mit relativ scharfer Begrenzung ohne Granulation besaßen. Die großen Kerne der Blasten hatten immer eine lockere Chromatin-Struktur, gelegentlich mit deutlich sichtbaren Nukleolen, wobei wir nierenförmige, runde bis polygonale, gut begrenzte Kernformen sahen. Vermehrte Vakuolen und Zelleinschlüsse als Ausdruck einer gesteigerten Phagozytose wurden bei den monozytären Vorstufen in 1 Fall gesehen.

Die Ausreifungsstadien der leukotischen Monozyten und deren Vorstufen waren nicht immer gleich: dem "einförmigen" Knochenmark mit nahezu gleichartigen Reifegraden einer einheitlichen Zellrasse stand das "bunte" Bild gegenüber, das von allen Vorstufen und Stadien pathologischer Monozyten gebildet wurde (Abb.13). "Einförmige" Monozytenleukosen mit Überwiegen einer ausschließlich reifen Zellpopulation wurden in 3 Fällen nachgewiesen (Abb.14). Bei den übrigen Monozyten-Leukämien kamen neben undifferenzierten Monoblasten, Promonozyten auch reif erscheinende Monozyten vor.

Da die leukämischen Zellinfiltrate das Knochenmark praktisch vollständig ausfüllten, war die normale Hämatopoiese bis auf geringe Inseln normaler Blutbildung verdrängt. Nur vereinzelt waren Erythropoiese-Zellen, Megakaryozyten oder Lymphozyten sichtbar. Die rote Blutzellbildung - normalerweise machen die roten Vorstufen 25-30% der Zellen des Knochenmarks aus - war in 80% der Fälle im Mittel auf $5,8\% \pm 5\%$ reduziert. Der geringste nachgewiesene Wert für die Erythrozytopoiese betrug 0,5%.

Die Monozytenleukose verdrängte die Megakaryozyten in allen Fällen mehr oder weniger vollständig aus dem Knochenmark.

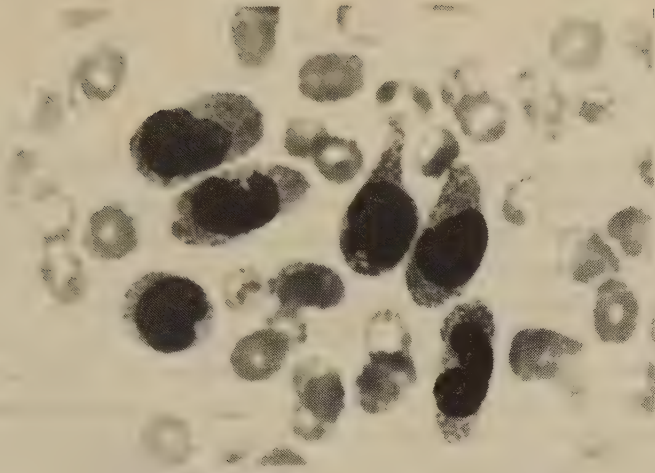


Abb.13: Reifzellige Monozyten-Leukämie. Knochenmarksausstrich.
PAPPENHEIM-Färbung, Vergr. 1400mal.

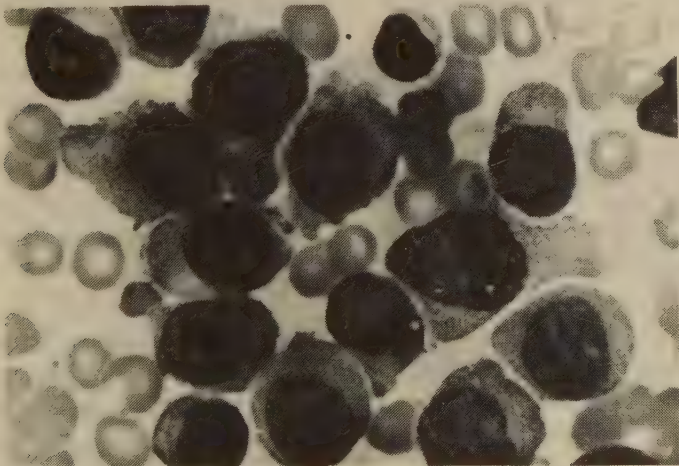


Abb.14: Unreifzellige Monozyten-Leukämie. Knochenmarksausstrich.
PAPPENHEIM-Färbung, Vergr. 1400mal.

Bei 3 Patienten mit einer späteren Monozytenleukämie begann das Knochenmark mit Hyperplasien der Erythropoiese, wobei die roten Vorstufen in diesen Fällen Entkernungsanomalien, mehrkernige und megaloblastäre Formen, deutliche Plasma-Ausreifungsstörungen (Eisen-Verwertungsstörung) und Kernpyknosen aufwiesen. Insgesamt zeigten 8 von 20 Patienten (40%) mit einer Monozytenleukose Atypien der Erythropoiese mit megaloblastären Veränderungen. In einem Fall lag bei 56% pathologischen Monozyten eine quantitativ normale Erythropoiese vor. Eine geringe Plasmapolymorphie der roten Vorstufen sahen wir in 2 Fällen.

Die Dynamik der präleukämisch-erythropoietischen Hyperplasie war unterschiedlich: in 2 von 3 Fällen entwickelte sich innerhalb weniger Wochen das Vollbild der Monozytenleukose mit zellreichen Knochenmarks-Ausstrichen; ein Kranker jedoch zeigte eine nur langsame Rückbildung der roten Hyperplasie, anschließend jahrelang (2,5 J.) bei einem Blastenanteil von 40% und einer normalen Erythropoiese eine aleukämische Verlaufsform; erst im Endstadium stiegen die monozytären Vorstufen auf 67% an, die Erythropoiese sank auf 6% ab; aus einem "bunten" entwickelte sich somit das für die Monozyten-Leukämie typische "einförmige" Knochenmarksbild.

Eine Beteiligung der Baso- und Eosinophilen bei der Monozyten-Leukämie wurde nicht festgestellt. Lediglich bei einer Patientin traten im Finalstadium der Erkrankung 12% Eosinophile im Knochenmark auf.

Eine Vermehrung der Lymphozyten sahen wir in 4 Fällen (20%), davon 2 Lymphozytosen im Knochenmark im Verlauf der Monozytenleukose. In allen Fällen waren die Lymphozyten, sowie deren Vorstufen im Sinne lymphatischer Reizformen verändert.

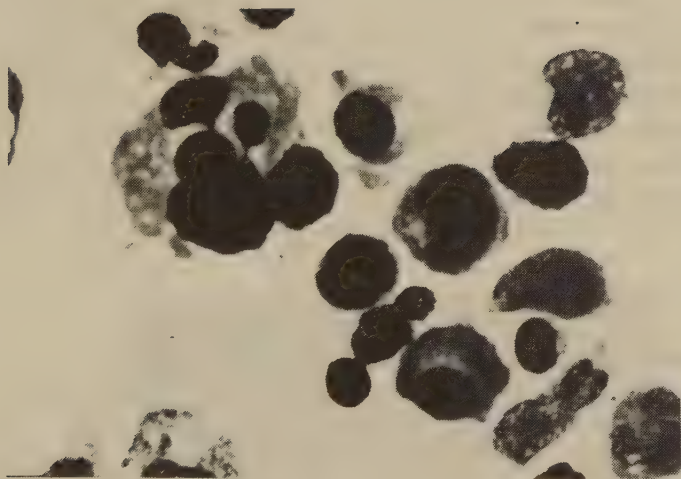


Abb.15: Plasmazellreaktionen bei Monozyten-Leukämie; links oben mehrkernige Plasmazelle, Mitte oben und rechts unten je eine Plasmazelle. Knochenmarksausstrich. PAPPENHEIM-Färbung, Vergr. 1400mal.

In 4 Fällen (20%) beobachteten wir auffällige plasmazelluläre Reaktionen (Abb.15), wobei gleichzeitig die gamma-Globuline im Blutserum deutlich erhöht waren ($M = \text{rel. } 2,8 \text{ g\%} \pm 0,1 \text{ g\%}$). Im Durchschnitt waren die Plasmazellen auf 10,5% vermehrt (normal bis 2%); zweikernige Plasmazellen waren bei einem Patienten nachweisbar.

Die neutrophile Granulopoiese war nach unseren Beobachtungen quantitativ nicht in den neoplastischen Prozess einbezogen. Normale weiße Vorstufen waren weitgehend verdrängt; die Promyelozyten zeigten mannigfache lädierte Formen, die als FERRATA-Zellen bezeichnet werden. Die übrigen Vorstufen der Granulopoiese wirkten meist infolge der Grundkrankheit atypisch und pathologisch verändert. Übersegmentierte neutrophile Granulozyten konnten wir in 2 Fällen nachweisen.

c) Spezielle blutchemische Befunde

Eine Anämie mäßigen Ausmaßes gehörte zu den konstanten Symptomen der Monozytenleukämie. 19 von 21 Patienten (90%) zeigten zum Teil erheblich verminderte Hb-Werte ($M = 9,1 \text{ g\%} \pm 2,45 \text{ g\%}$; Minimal-Wert: 6,2 g%); dabei lagen die Hämoglobin-Werte der Frauen ($M = 8,85 \text{ g\%} \pm 2,31 \text{ g\%}$) deutlich unter denen der Männer ($M = 9,46 \text{ g\%} \pm 2,45 \text{ g\%}$).

Die Anämien bei der Monozytenleukämie waren meist (60%) normochrom (Hbe 28-32 pg), zum Teil (40%) jedoch auch hyperchrom; der Mittelwert betrug $35 \text{ pg} \pm 3,8 \text{ pg}$.

Der Hämatokrit war im Mittel auf $27\% \pm 2,8\%$ erniedrigt.

d) Zytochemische Befunde

1. Alpha-Naphthylazetat-Esterase

Die Aktivität der unspezifischen Esterase wurde angegeben

1. als Index einer Intensitätsskala 1-4
2. als Prozentsatz der Zellen mit Aktivitäts-
Graden 3 und 4.

Im Mittel zeigten 79% der leukämischen Monozyten die Stärkegrade 3 und 4 beim Nachweis der unspezifischen Esterase mit dem Substrat alpha-Naphthylazetat und Para-rosanilin (Methodik bei LÖFFLER 1966) (29); der niedrigste beobachtete Wert lag bei 57%, der höchste betrug 94%. Typisch war die homogene Ablagerung des rötlichen Reaktionsproduktes im Plasma der leukämischen Monozyten (Abb.16).

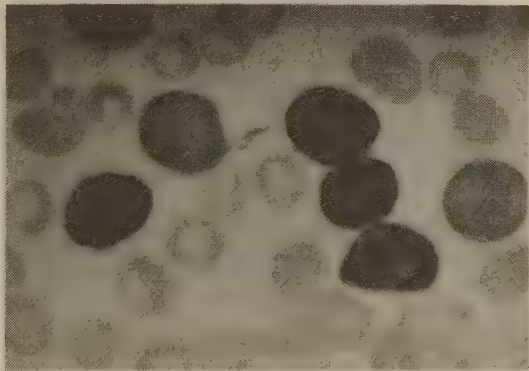


Abb.16: Nachweis der unspezifischen Esterase mit dem Substrat α -Naphthylazetat. Hohe Aktivität der leukämischen Monozyten (Stärkegrade 3 und 4). Vergr. 1400mal.

2. Naphthol-AS-D-Chlorazetat-Esterase, Peroxydase

Beim Nachweis der Aktivitäten der Naphthol-AS-D-Chlorazetat-Esterase und der Peroxydase zeigten immer einige Leukosezellen eine schwache Reaktion; im Mittel wiesen wir 12,8% positive Monozyten nach (Minimal-Wert: 0,5% positive Monozyten; Maximal-Wert: 32% positive Monozyten) (Abb.17).

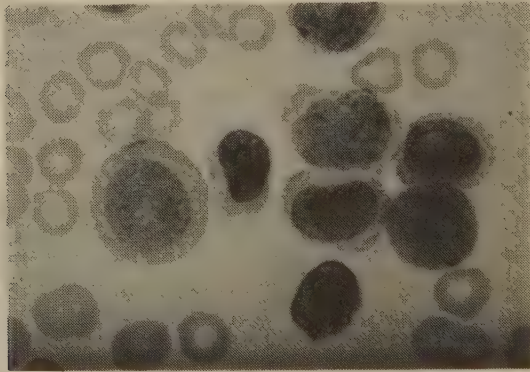


Abb.17: Peroxydase-Nachweis (Technik GRAHAM-KNOLL) bei monozytären Leukosezellen; Nachfärbung mit GIEMSA. Schwache körnige Reaktion eines Monozyten (rechts unten). Vergr. 1400mal.

3. Saure Phosphatase

Leukämische Monozyten zeigten im Durchschnitt eine deutlich positive saure Phosphatase-Reaktion; die körnigen Granula lagen dabei diffus im Plasma zerstreut.

4. Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS)

Mit der PAS-Reaktion fanden wir schwach-diffuse bis granuläre Reaktionen (Abb.18); jedoch kamen auch negative Befunde bei der Monozytenleukose vor.

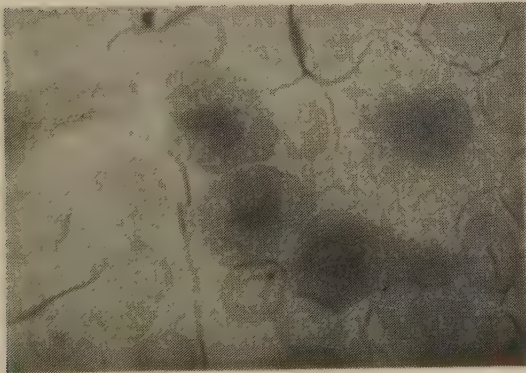


Abb.18: PAS-Reaktion bei Monozyten-Leukämie. Homogene Anfärbung mit deutlicher Ablagerung des granulären Reaktionsproduktes an der Zytoplasmagrenze. Vergr. 1400mal.

5. Prognose der Monozytenleukämie

Wie die von uns beobachteten 21 Fälle zeigten, muß die Prognose der Monozytenleukämie als infaust betrachtet werden. In der Regel betrug die Überlebenszeit nach der Diagnosestellung nur noch wenige Monate ($M = 5$ Monate). Jedoch konnten wir auch Verläufe über mehrere Jahre (s. 3. kasuistisches Beispiel) beobachten. Diese Fälle müssen allerdings als "atypisch" angesehen werden; unter 21 Patienten befanden sich nur 2, deren Erkrankung in eine chronische Form der Monozytenleukose mündete; beide männlichen Patienten waren älter als 60 Jahre. Während die akuten Verlaufsformen keine Bevorzugung einer Altersgruppe erkennen ließen, - sie kamen im jugendlichen wie im höchsten Lebensalter vor - schienen die chronischen Monozytenleukosen vorzugsweise ältere Patienten zu betreffen. Auffallend bei dem aufgeführten Beispiel einer chronischen Monozytenleukämie war ein beschwerdefreies Intervall von nahezu 3 Jahren, in welchem der Kranke mit einer Puri-Nethol^R-Dauerbehandlung in der Remission gehalten werden konnte.

Eine generelle Abhängigkeit zwischen dem Lebensalter der Patienten und der durchschnittlichen Überlebenszeit konnte nicht festgestellt werden. Therapeutisch bedingte Remissionen des Krankheitsbildes, sowie die Remissionsdauer mit Besserung der hämatologischen Befunde hatten einen deutlich günstigen Einfluß auf die Lebenserwartung bei Kranken mit einer Monozytenleukose.

Als unmittelbare Todesursache mußte in der Regel ein protrahiertes Herz-Kreislauf-Versagen angeschuldigt werden, dem in den meisten Fällen Hämorrhagien, Infektionen (Sepsis) oder akute ulzerierende Prozesse (Magen-Darm) vorausgingen.

6. Pathologisch-anatomische Befunde

Von den 21 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten standen uns 6 ausführliche Sektionsprotokolle^a zur Verfügung. Zusammenfassend konnten folgende morphologische Befunde erhoben werden:

Als Todesursachen wurden angegeben: Bronchopneumonie; gastro-intestinale Blutungen (2 mal); disseminierte monozytäre Infiltrate der Leber und Nieren sowie des Gehirnes; Lungenödem; massive Blutungen in die Bauchhöhle, Schock nach Splenektomie.

Die morphologischen Befunde bei der Monozytenleukämie lassen sich nach drei Symptomenkomplexen ordnen:

a) Leukämische Infiltrationen

In allen Fällen fanden sich leukämische Infiltrate im Knochenmark von Femur, Sternum und Wirbelkörpern, sowie im gesamten lymphatischen System (Tonsillen, Lymphknoten). Ein leukämischer Milztumor (Maximal-Gewicht: 6.600 gr.), sowie neoplastische Herde in der Leber (Maximal-Gewicht: 2.250 gr.) und der Niere konnten meistens gefunden werden. Dagegen waren Wucherungen monozytär-myeloischer Zellformen in Lungen und Schleimhäuten des Verdauungstraktes vergleichsweise seltener. Bei den leukämischen Absiedelungen in Knochenmark, Leber, Milz, Nieren und Schleimhäuten handelte es sich um herdförmige Infiltrationen atypischer Monozyten mit ovalen, bohnenförmig gekrümmten, mäßig dichten Zellkernen und reichlichem Zytoplasma. Mit Ausnahme der Milz, deren Struktur weitgehend durch leukotische Zellen zerstört und überdeckt war, erschien der histologische Grundaufbau der übrigen infiltrierten Organe regelrecht. Gelegentlich wurden auch in den Gefäßlumina des Gehirnes Leukosezellen gesehen.

^a) Dem Direktor des Pathologischen Institutes (Lehrstuhl I) der Justus Liebig-Universität (Direktor: Prof.Dr.J. Kracht) danke ich für die freundliche Überlassung der Sektionsprotokolle.

b) Hämorrhagische Diathese

Die Zeichen einer hämorrhagischen Diathese, die in 75% der Fälle die unmittelbare Todesursache sein soll (41), ließen sich als diffuse, flächenhafte oder kleinfleckige Blutungen in der Lunge, den Schleimhäuten, dem Endokard, den Nierenkelchen und Ureteren, sowie als kugelförmige Rindenblutungen des Gehirnes nachweisen.

c) Anämie

Eine allgemeine Anämie, sichtbar an Schleimhäuten und parenchymatösen Organen, konnte bei der Monozytenleukose nahezu in allen Fällen aufgezeigt werden.

7. Eigene Leukämie-Therapie und Ergebnisse

In unserem Krankengut erhielten von 21 Fällen mit einer Monozytenleukose 20 Patienten eine Kombination von remissions-auslösenden Zytostatika. In einem Fall konnte wegen des foudroyanten Verlaufes - der Patient verstarb einen Tag nach der Diagnose-Stellung - nur eine unspezifische Therapie mit Prednisolon begonnen werden.

Im einzelnen wurden folgende Kombinationen und Einzelsubstanzen angewendet:

- 4 · 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol[®])
- 3 · Amethopterin, 6-Mercaptopurin
- 1 · Amethopterin (Methotrexat[®]), 6-Mercaptopurin, Vincristin, Rubidomycin, Cytosin-Arabinosid
- 1 · Adriamycin, 6-Mercaptopurin
- 1 · Amethopterin, Vincristin, Rubidomycin, L-Asparaginase
- 1 · Vincristin, Amethopterin, 6-Mercaptopurin
- 1 · Amethopterin, Cyclophosphamid (Endoxan[®])
- 1 · Vincristin, Rubidomycin, Amethopterin, 6-Mercaptopurin
- 1 · Vincristin, Rubidomycin, Amethopterin, 6-Mercaptopurin, L-Asparaginase
- 1 · Vincristin, Rubidomycin, Amethopterin, 6-Mercaptopurin, L-Asparaginase, Cytosin-Arabinosid
- 1 · Amethopterin, Vinblastin, Cyclophosphamid
- 1 · Adriamycin, Vincristin, Amethopterin, 6-Mercaptopurin
- 1 · Vincristin, Amethopterin
- 1 · Vincristin, Rubidomycin, Amethopterin
- 1 · Adriamycin, Vincristin, Cytosin-Arabinosid, Amethopterin.

Zusätzlich erhielten alle Patienten Glukokortikoide, deren alleinige Anwendung sich bei der Monozytenleukämie nicht bewährt hat. Einige Autoren (2) berichteten im Gegenteil von einem fehlenden oder gar verschlechternden Effekt der Kortikosteroide auf Monozytenleukosen.

Die von BERNARD (5) 1969 inaugurierte Kombinationstherapie mit Vincristin, Daunomycin und Prednison kam bei 6 Patienten mit einer Monozytenleukose zur Anwendung.

Insgesamt wurden somit bei unserem Krankenkollektiv folgende Präparate verabreicht:

- 21 x Glukokortikoide
- 15 x Amethopterin (Methotrexat[®])
- 14 x 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol[®])
- 10 x Vincristin
- 6 x Rubidomycin
- 3 x Adriamycin
- 3 x Cytosin-Arabinosid
- 3 x Asparaginase
- 2 x Cyclophosphamid (Endoxan)
- 1 x Vinblastin.

Die pro Behandlung und Patient angewandten Zytostatika und deren Kombinationen sind aus Tab.4 ersichtlich.

Für die Erfolgsbeurteilung einer antileukämischen Therapie können die von LÖFFLER 1968 aufgestellten Kriterien herangezogen werden (3):

Von einer "Vollremission" sprachen wir dann, wenn im Knochenmark weniger als 5% Blasten nachweisbar waren, das Blutbild sich normalisiert hatte und keine klinischen und allgemeinen Beschwerden mehr bestanden.

Eine "Teilremission" lag dann vor, wenn der Anteil der Blasten im Knochenmark 5-25%, im peripheren Blut weniger als 5% betrug, sowie nur mäßige Organbefunde (Leber, Milz, Lymphknoten) und geringe Allgemeinsymptome vorhanden waren.

wie der Tabelle 4 zu entnehmen ist, konnte bei 6 von 21 Patienten mit einer Monozytenleukämie eine Vollremission erzielt werden, bei weiteren 4 Patienten wurden Teilremissionen erreicht; während in 5 Fällen wenigstens einzelne klinische Symptome und Befunde therapeutisch günstig beeinflußt werden konnten ("Teilversager"), mußte der Krankheitsverlauf bei 6 Patienten als behandlungsresistent bezeichnet werden ("Versager"); weder das Knochenmark, noch die klinischen Befunde, noch die subjektive Symptomatologie besserten sich nennenswert.

Entsprechend dieser unserer Definitionen wurden mit folgenden Zytostatika bzw. Kombinationen die Remissionen erzielt:

Adriamycin (Rubidomycin-Abkömmling): 0,65 mg/kg i.v.
über drei Tage

Amethopterin (Methotrexat^a): 0,5-1,5 mg/kg i.v. im Abstand
von drei bis sieben Tagen

Vincristin: 0,03-0,15 mg/kg i.v. (Regel: 0,05 mg/kg 1 x /Woche)

6-Mercaptopurin (Puri-Nethol^b): 1-3 mg/kg/die p.o.

Cytosin-Arabinosid: 1,5 mg/kg 2 x /die i.v.

Die von BERNARD ausgearbeitete und empfohlene Induktions-Therapie mit Vincristin, Daunomycin und Prednison, die in unserem Krankengut in 6 Fällen durchgeführt wurde, brachte nur bei einem Patienten eine Teilremission.

Die Patienten mit einer Vollremission in unserem Krankengut lebten durchschnittlich noch 11 Monate nach der Diagnose-Stellung, während die Überlebenszeit der Patienten, die als "Versager" eingestuft wurden, nur 4,5 Monate betrug. Die Schwankungsbreite in beiden Gruppen war jedoch beträchtlich.

Die mittlere Remissionsrate betrug in unserem Krankengut etwa 30%; zählt man die Teilremissionen hinzu, erhöht sich der Wert auf ungefähr 50%.

Patient	Quantität	Reihenfolge der zytostatischen Therapie:				VR:	TR:	TV:	VV:	Zeichen- erläuterung
Sch. A.		900 mg		360 mg				+		
F. W.							+			Methotrexat
F. K.						+				Cytosin-Arabinosid
W. H.				90 mg					+	Vincristin
E. H.							+			Puril Methol
T. F.				180 mg		+				Rubidomycin
L. K. H.								+		Adriamycin
D. R.								+		Asperaginase
R. R.				360 mg	36 mg	+				Endoxan
R. H.									+	
K. O.									+	↑ Vollremission
O. K.	120 mg			180 mg			+			↑ Teilremission
Sch. W.		148 mg			600 mg			+		
H. R.								+		
Sch. H.							+			
D. H.						+				
H. R.						+				
H. H.									+	
	120 mg								+	
	900 mg					+				

Tab.4: Behandlung und Therapie-Ergebnisse bei 20 Patienten mit Monozyten-Leukämie

Die Remissionsdauer lag bei unseren Patienten zwischen 2 und 8 Wochen; das 1. Rezidiv konnte meistens mit einer entsprechenden zytostatischen Stoßbehandlung beherrscht werden; das 2. oder 3. Rezidiv war in der Regel therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen.

Alter und Geschlecht der Patienten, sowie der initiale Leukozyten-Wert schienen keine Beziehungen zu den therapeutischen Ergebnissen zu besitzen. Auffällige klinische Organkomplikationen bestanden weder bei der Gruppe der Remissionen noch beim Versagerkollektiv.

Eine "Meningosis leucaemica" unter der antileukämischen Therapie, die in 10-20% der akuten Leukosen auftreten soll (3), kam in unserem Krankengut in einem Fall vor. Candida-Mykosen, die zu den schwersten klinischen Komplikationen der zytostatischen Behandlung zu rechnen sind, beobachteten wir bei zwei Patienten mit einer Monozytenleukämie.

Kasuistik

Im folgenden soll über 3 interessante Verläufe einer Monozytenleukose berichtet werden:

Das 1. kasuistische Beispiel zeigt den akuten Verlauf der Erkrankung mit einer Überlebenszeit von 7 Monaten.

Der 2. Fall betrifft eine 30jährige Patientin, die im 6. Monat der Gravidität an einer Monozytenleukose erkrankte, trotz zytostatischer Therapie einen komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf hatte und ein gesundes Kind zur Welt brachte.

Das 3. Beispiel dokumentiert die chronische, "atypische" Form einer Monozytenleukämie, die sich über 3,5 Jahre hinzog und sich - mit einem symptomfreien Remissionsintervall in der Mitte des Krankheitsverlaufes - in Schüben fortentwickelte, um schließlich im terminalen, therapieresistenten Blastenschub zu enden.

K.L. , 20 Jahre (Kr.Bl.Nr. 3139/65)

E.A.: Keuchhusten, Masern

1952 "Hilusdrüsenerweiterung"

Rezidivierende Halsentzündungen während der Schulzeit.

J.A.: 1965 fünf mal Tonsillitiden mit hohem Fieber, zunehmende

- Schwäche seit September 1965, verminderte Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, Nachtschweiß; der Patient ging am 7.12.1965 in die HNO-Klinik zur Tonsillektomie; von dort wurde er am 9.12.1965 wegen erhöhter Temperaturen in die Med. Poli-Klinik überwiesen.

Befund: Reduzierter Allgemeinzustand; Tonsillen beidseits zerklüftet und vergrößert; Blässe von Haut und Schleimhäuten; in der regio colli lateralis sowie inguinal ließen sich kirschgroße Lymphknoten palpieren; die BSG war mit 98/145 n.W. stark beschleunigt; Hb 8,09 g%; Erythrozyten 2,06 Mill./ml; bei 14.000 Leukozyten/ml fanden sich im Differentialblutbild 48% monozytoide Formen; keine weiteren wesentlichen klinische Befunde.

Verlauf (Abb.19): Trotz hochdosierter Kortikosteroid- und Zytostatika-Therapie unter Antibiotikaschutz ließ sich das Blutbild nicht beeinflussen, das Allgemeinbefinden besserte sich geringfügig; unter der zytostatischen Behandlung stiegen die Leukozytenwerte auf über 75.000/ml an, es kam außerdem zu einer Größenzunahme der Milz, die den linken Rippenbogen schließlich um 3 QF überragte; als weitere Komplikation trat eine Soor-Mykose der Mundschleimhaut auf. Am Morgen des 19.1.1966 klagte der Patient über plötzliche Schmerzen im Oberbauch, es kam innerhalb kurzer Zeit zu hochgradigen Kollapserscheinungen mit Blässe, Tachykardie und Schweißausbruch; da das Abdomen zunehmend härter und die Schmerzen stärker wurden, entschloß man sich am gleichen Morgen zur Laparotomie.

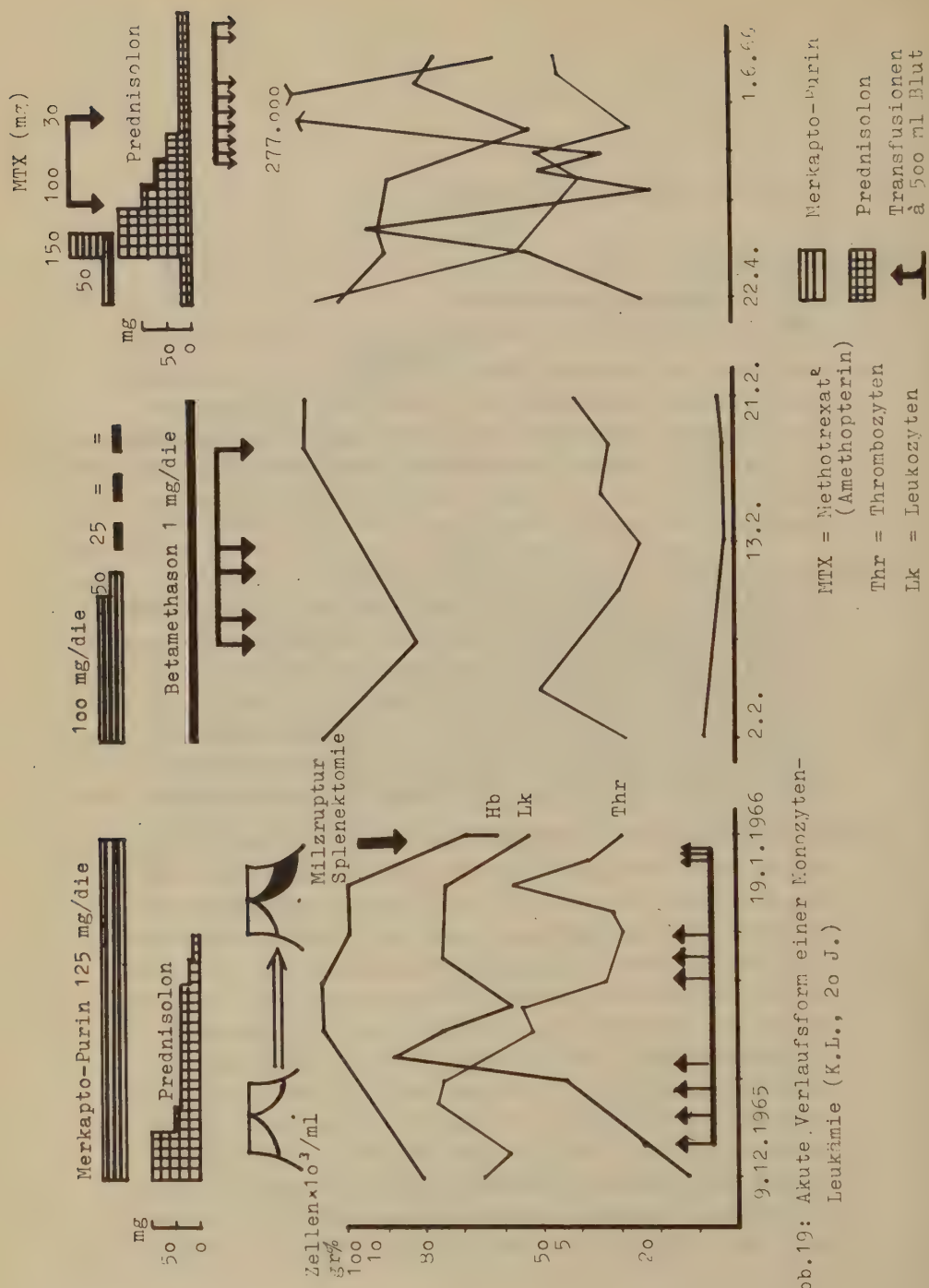


Abb. 19: Akute Verlaufsform einer Knochen-Leukämie (K.L., 20 J.)

Dabei wurde wegen einer Milz-Ruptur eine Splenektomie durchgeführt; der postoperative Verlauf war außer beidseitigen Pleura-Ergüssen und Retinablutungen komplikationslos, so daß der Patient am 2.2.1966 wieder in die Med.Univ. Poliklinik Gießen zurückverlegt wurde.

Die Fibrinogenolyse war (25.1.66) maximal gesteigert, ebenfalls die Fibrinolyse; als Ursache dieser Gerinnungsstörungen bei einer unreifzelligen Leukose mit spontaner Milzruptur muß eine abgelaufene Verbrauchskoagulopathie mit reaktiver Hyperfibrinogeno- und Hyperfibrinolyse diskutiert werden.

Im weiteren Verlauf verschlechterte sich der Allgemeinzustand wesentlich, die Leukozyten stiegen auf 90.000/ml an, so daß 100 mg Amethopterin (Methotrexat) i.v. gegeben wurden; nachdem die Leukozyten auf 277.000/ml am 21.5.66 vermehrt waren, entschloß man sich zu einer weiteren Applikation von 30 mg Amethopterin i.v.; zwar fielen die Leukozyten nach der Amethopterin-Therapie ab, jedoch wurde das Blutbild nach wie vor von pathologischen Zellelementen der monozytären Reihe beherrscht; da sich der Allgemeinzustand und der Krankheits-Zustand allmählich besserte, wurde der Patient in die hausärztliche Weiterbehandlung entlassen. Kurze Zeit später verstarb der Patient am Herz-Kreislauf-Versagen.

K.B. ♀, 30 Jahre (Kr.Bl.Nr. 4277/70)

E.A.: Kinderkrankheiten: Masern; Keuchhusten; Windpocken; Mumps; Scharlach, danach seien "Herzbeschwerden" zurückgeblieben, die eine Kur in Bad Reichenhall erforderlich machten.

Hypertonie: seit Jahren gelegentlich festgestellt, bei Kontrolluntersuchungen immer normale Blutdruckwerte; 1969 Gallekolik, röntgenologisch sei eine "Verschattung" im Bereich der Gallenblase festgestellt worden; 1965 und 1966 jeweils eine Frühgeburt, beide Kinder starben; 1967 dritte Geburt, das Kind lebt und ist gesund.

J.A.: Während der letzten Schwangerschaftsuntersuchung wurde eine Anämie festgestellt, die Patientin klagte über Müdigkeit; Einweisung in die Med.Univ.Klinik zur Abklärung der Anämie.

Befund: Patientin in der 22. Woche der Gravidität; reduzierter Allgemeinzustand; Tonsillen beidseits zerklüftet; rechts submandibulär ließ sich ein bohnergroßer Lymphknoten palpieren; auffallend blasse Schleimhäute; BSG war mit 140/158 n.W. maximal beschleunigt; Hb 6,2 g%, Erythrozyten 2,1 Mill./ml; Leukozyten 41.600/ml, Thrombozyten 52.000/ml; das Differentialblutbild wurde zu 88% von monozytären Leukose-Zellen beherrscht, im Knochenmark waren die "Blasten" mit lockerer Kernstruktur und basophilem Zytoplasma auf 94% aller kernhaltigen Zellen vermehrt; zytochemisch handelte es sich um den Esterase-Typ einer unreifzelligen Leukose (akute Monozyten-Leukämie).

Verlauf (Abb.20): Unter der sogleich eingeleiteten zytostatischen Therapie mit Cytosin-Arabinosid (240 mg i.v. über 5 Tage) und Prednisolon bei entsprechender Antibiose ließ sich eine wesentliche Verbesserung des peripheren Blutbildes erzielen: die Leukozytenwerte verringerten sich stark, die Thrombozyten fielen zunächst - wohl infolge der zytostatischen Behandlung - trotz Thrombozytenkonzentraten auf 12.000/ml ab und stiegen wieder an, nachdem sich das periphere weiße Blutbild stabilisiert hatte; der Hb-Wert normalisierte sich unter Erythrozyten-Konzentraten zunehmend. Die Sternalpunktion zeigte jedoch, daß das Cytosin-Arabinosid ausschließlich den peripheren Blutbefund gebessert hatte, das Sternalmark wies weiterhin 95% "Blasten" auf. Daraufhin wurde die Therapie auf Adriamycin (60 mg i.v.) und 4 mg Vincristin als Stoß umgestellt; 12 Tage später wurde die Stoßbehandlung wiederholt (20 mg Adriamycin + 4 mg Vincristin). Die Sternalpunktion zeigte einen Rückgang der monozytären Leukose-Zellen auf 6%; die übrigen Blutwerte und die klinische Symptomatologie, die sich deutlich besserte, sprachen dafür, daß es sich um eine Teilremission der akuten Monozytenleukämie handelte, die eine Woche später in eine Vollremission überging. Mit 0,3 mg/kg Amethopterin wurde die Remission aufrechterhalten. Die Patientin wurde bei Wohlbefinden nach Hause entlassen. Nach einer komplikationslosen Schwangerschaft gebar die Patientin zeitgemäß - trotz hochdosierter zytostatischer Therapie im letzten Trimenon - ein gesundes Mädchen.

Die während der zytostatischen Therapie des kurze Zeit später einsetzenden Rezidivs aufgetretene "Meningosis leucaemica" konnte zwar durch intrathekale Amethopterin-Behandlung deutlich gebessert werden, die Patientin verstarb jedoch am 28.9. 1971 nach der Entlassung aus der Klinik.

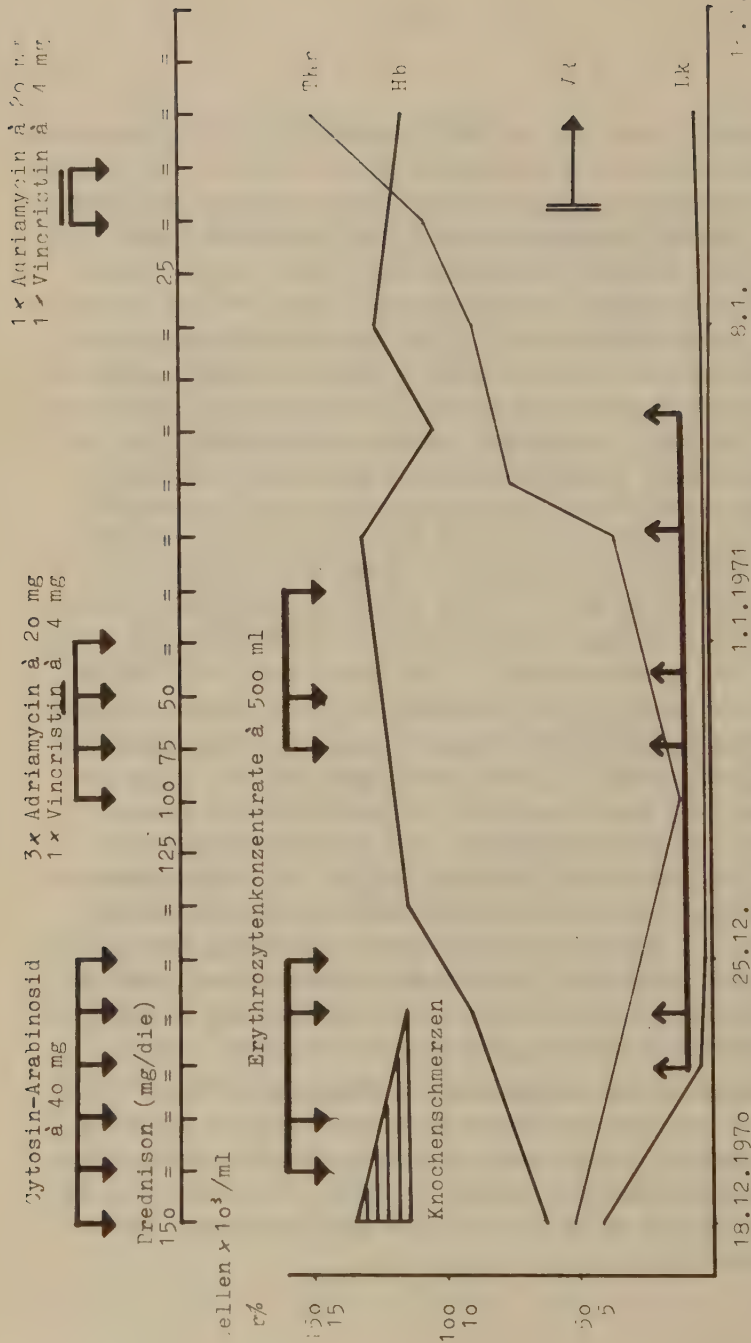


Abb. 20: Akute Verlaufsform der Monozytenleukämie
 bei einer Patientin im 6. Monat der
 Gravidität (K.B., 30 J.)

R.R. ♀, 57 Jahre (Kr.Bl.Nr. 1694/67, 1712/70)

E.A.: Kinderkrankheiten: Masern, Scharlach, Keuchhusten, Röteln; mit 4 Jahren nach einem Unfall fragliche Nephrektomie links; 1945 in der Gefangenschaft Ruhr, seitdem bis vor drei Jahren häufig Durchfälle.

J.A.: Im Februar 1966 bemerkte der Patient erstmals nach einem Stoß am rechten Schienbein blutunterlaufene Flecken, die sich erst nach 3-4 Wochen zurückbildeten; im Frühjahr 1966 auffallend starke Nachblutung nach einer Zahnextraktion; Ende April 1966 Zahnextraktion ohne Nachblutung, jedoch bildete sich anschließend eine Geschwulst am Zahnfleisch des extrahierten Zahnes im Unterkiefer rechts; am 22.5.66 Entfernung dieser Wucherung mit anschließender, sehr starker Nachblutung, Bluterguß am Kinn; seit dieser Zeit fühlt sich der Patient müde und schlapp.

Befund: Reduzierter Allgemeinzustand; Subikterus von Haut, Skleren und Konjunktiven; die gesamte Hals- und Kinnpartie sowie die Unterlippe waren blaurot verfärbt; am Zahnfleisch des rechten Unterkiefers deutlich geschwollene Nekrosezone; die Leber war bei tiefer Inspiration 1 QF unter dem rechten Rippenbogen tastbar, die Milz ließ sich 1-2 QF unter dem linken Rippenbogen palpieren; am linken Oberarm und in der Ellenbeuge großflächige, grünblau verfärbte Hautsugillationen. Hb 9,4 g% bei 2,9 Mill. Erythrozyten, Leukozyten 6.600/ml, Thrombozyten 85.000/ml; der Prothrombinwert war auf 65% vermindert; das Differentialblutbild war charakterisiert durch das Auftreten unreifer und atypischer Leukozyten; das Sternalmark und der klinische Verlauf bestätigten die Diagnose einer chronischen Monozytenleukämie, bei der die hämorrhagische Diathese im Vordergrund der anfänglichen Symptomatik stand.

Verlauf (Abb.21): Nach zweimaligen Amethopterin-Injektionen à 30 mg i.v. in wöchentlichen Abständen ließ sich keine wesentliche Besserung der Blutbefunde beobachten; im peripheren Blutaussstrich waren noch 15% monozytäre Leukosezellen nachweisbar. Auch der Milztumor konnte durch die zytostatische Therapie nicht beeinflußt werden. Die subjektiven Beschwerden ließen nach, so daß der Patient auf eine Dauerbehandlung mit Mercaptopurin umgestellt und nach Hause entlassen werden konnte. Allerdings war eine völlige Rückbildung der erheblichen Zahnfleischinfiltrate bereits nach einmaliger Amethopterin-Injektion zu beobachten.

Drei (!) Jahre später (1970) wurde der Patient wegen einer Lymphdrüsen-Schwellung im rechten Kieferwinkel stationär aufgenommen; Gewichtsabnahme in den letzten 1,5 Jahren (5 kg), sonst relatives Wohlbefinden; axillär und inguinal ließen sich derbe, nicht schmerzhaft und gut verschiebliche Lymphknoten von Kirschgröße tasten. Hinter dem rechten Kieferwinkel fand sich eine derbe Schwellung mehrerer Lymphknoten und eine Infiltration des benachbarten Gebietes; im Differentialblutbild herrschten atypische Monozyten mit 60% der kernhaltigen Zellen vor; auffallend war weiterhin eine Erhöhung des Harnsäure-Spiegels im Blut auf 8,8 mg%; unter hochdosierter Totocillin -Behandlung verkleinerte sich der infiltrierte Bereich deutlich. Bei der Punktion der Einschmelzungshöhle und der bakteriologischen Untersuchung des entleerten Eiters stellte sich eine Infektion mit Staphylokokkus aureus heraus. Die Mercaptopurin-Therapie wurde beibehalten; die periphere Monozytose verschwand fast vollständig, so daß der Patient wieder in hausärztliche Betreuung entlassen werden konnte.

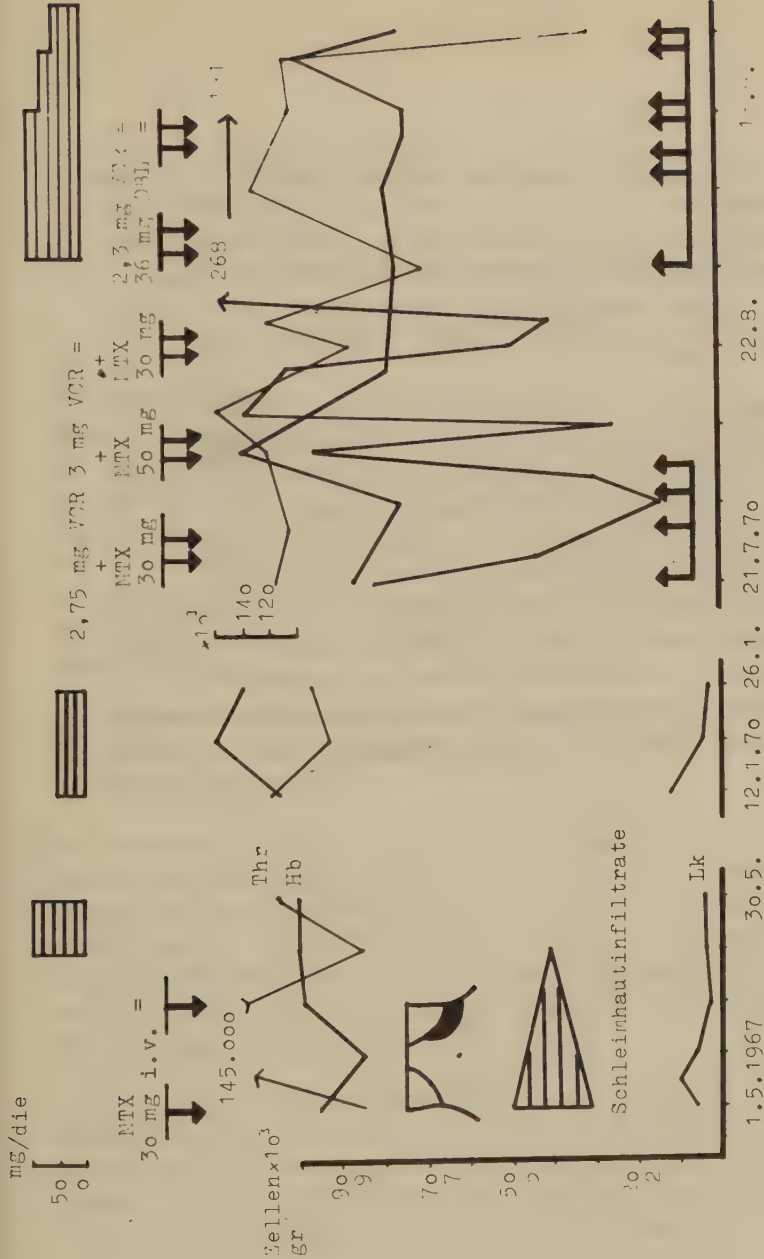


Abb.21: Chronische Verlaufsform einer Nonozytenleukose (R.R., 57 J.)

Thr Thrombozyten
 Hb Hämoglobin
 Lk Leukozyten

Merkaptopurin
 Prednisolon
 Transfusionen à 500 ml Blut

200 µl Daunorubicin
 VCR Vincristin
 MTX Methotrexat

Zwischenzeitlich trat ein Rezidiv der Leukose mit Anstieg der Leukozyten auf über 10.000/ml auf, das jedoch mit Adriamycin beherrscht werden konnte; nach dem Eintreten der Remission wurde der Patient auf Amethopterin als remissionserhaltende Therapie eingestellt. Die Milz überragte weiterhin den linken Rippenbogen um 3-4 QF.

Zwei Monate später wurde der Kranke wegen erheblicher Schmerzen und multipler Lymphknoten-Schwellungen im gesamten Körper erneut stationär aufgenommen. Die Leukozyten waren mit 63.200/ml stark vermehrt, davon 49% Monoblasten im peripheren Blut; trotz des Einsatzes von Kombinationen remissionsauslösender Zytostatika (Amethopterin, Vincristin, Daunomycin) gelang es nicht mehr, eine Remission der Monozytenleukose zu erzwingen. Am 23.9.1970 verstarb der Patient bei zunehmendem Marasmus am Herz-Kreislauf-Versagen, nachdem die Leukozytenwerte final auf über 200.000/ml angestiegen waren.

Diskussion der Ergebnisse

1. Anamnestische Angaben im Prodromalstadium

Im Rahmen der Früherfassung aller malignen Neoplasien kommt dem Prodromalstadium und der Entwicklung der Beschwerden (sog. prä-leukämisches Stadium der Monozytenleukose) eine entscheidende Bedeutung zu. Angesichts der bislang infausten Prognose der Monozytenleukämie können sich nur auf dem Weg über die Erkennung der präleukämischen Phasen dieses Krankheitsbildes neue Ansatzpunkte für ein kausales Verständnis der Leukämien einerseits und für eine pathogenetisch orientierte Therapie andererseits gewinnen lassen. Der Behandlungserfolg der akuten Leukämien - und auch aller malignen Neubildungen - hängt ganz wesentlich von der Frühdiagnose ab.

Die anamnestischen Angaben der Patienten im präleukämischen Stadium der Monozytenleukämie lieferten nur selten krankheits-spezifische Symptome.

Die Patienten klagten immer über Allgemeinbeschwerden (Müdigkeit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Leistungsminderung, Erbrechen). Fieber und Gewichtsabnahme gehörten bei der Monozytenleukose im Erwachsenenalter zu häufig nachweisbaren "Start-Symptomen". Diese Beschwerden scheinen bei akuten Leukosen des Kindesalters häufiger aufzutreten. Auch ein "grippaler Infekt" kann am Anfang einer Monozytenleukämie zu stehen.

In der Hälfte der Fälle waren offensichtlich bereits im Vorstadium die zellulären und humoralen Abwehrmechanismen derartig geschwächt, daß Entzündungen (z.B. Rachen-Mund-Bereich) mit allen klinischen Zeichen (Fieber, Schwäche, Leukozytose!) auftreten und die Diagnose erschweren oder verschleppen können.

Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation waren im Vorstadium der Monozytenleukämie relativ häufig. Der als typisch angesehene Brustbein-Schmerz oder -Druck konnte nicht nachgewiesen werden. Pathogenetisch dürfte es sich bei diesen schmerzhaften Zuständen um Polyneuropathien im Rahmen einer malignen Neoplasie handeln; zum Teil können auch leukämische Infiltrationen die Ursache für den "Tumorschmerz" sein. Im Gegensatz zu diesem Befund tritt der schwer lokalisierbare, dumpfe Schmerz bei anderen Neoplasien eher im späten Stadium der Erkrankung auf. Der kolikartige bis kontinuierliche Schmerz der Monozytenleukose war zwar ein nicht immer vorhandenes, jedoch wichtiges "Früh-Symptom".

Vegetative Beschwerden (Nachtschweiß, Schlafstörungen), sowie die auf die Anämie zurückzuführenden kardio-pulmonalen Symptome (Dyspnoe, "Herzklopfen") wurden gelegentlich angegeben.

Etwa ein Drittel der Patienten zeigte im Vorstadium der Monozytenleukose Symptome von seiten des Mund-Rachen-Raumes ("Gingivitis", Tonsillitis). Obwohl eine Zahnfleisch-Hypertrophie als einziger Befund nur relativ selten im präleukämischen Stadium vorhanden war, kommt dieser gingivalen Alteration eine hohe pathognomonische Bedeutung zu.

In seltenen Fällen war eine isolierte hämorrhagische Diathese der einzige Hinweis auf eine hämatologische Systemerkrankung.

Die Dauer der präleukämischen Phase nahm in unserem Krankengut mit steigendem Lebensalter der Patienten zu. Jedoch wiesen 2 ältere Patienten (>50 J.) einen hochakuten Verlauf mit einer entsprechend kurzen Vorphase der Monozytenleukose auf, da alte Menschen eher zur Dekompensation neigen als jüngere. Die Dynamik der leukämischen Zellproliferation und damit der Verlauf der Monozytenleukämie dürften mit steigendem Lebensalter geringer werden.

Die histologie des Knochenmarks im präleukämischen Stadium ist für das Verständnis der Leukosen allgemein von großer Bedeutung. Früherkennung, kausale aetio-pathogenetische Vorstellungen und nicht zuletzt die ursächliche, rechtzeitige Behandlung könnten vom Studium der "Präleukämie" entscheidende Impulse erfahren (4).

Die eigene Beobachtung eines Patienten, der wegen eines Hepatitis-Verdaches in stationäre Behandlung eingewiesen wurde, zeigt darüber hinaus einige interessante aetiologische Aspekte:

der Patient zeigte im Knochenmarkspunktat Veränderungen im Sinne einer Panmyelopathie; die Transaminasen SGOT und SGPT waren erhöht (GOT max. 288 mU/ml; GPT max. 450 mU/ml). Ob die laborchemischen Enzymaktivitäten in Zusammenhang mit dem Knochenmarksbefund als abklingende anikterische Hepatitis epidemica mit konsekutiver Panmyelopathie zu deuten sind, konnte nicht mehr geklärt werden.

Die Frage, ob prinzipiell alle Leukämien "Panmyelosen" darstellen mit mehr oder weniger isolierter Proliferationstendenz der einzelnen Blutzell-Systeme, kann heute noch nicht sicher beantwortet werden. Sicher jedoch ist, daß sich eine Monozytenleukämie aus einer Panmyelopathie entwickeln kann, wie es bei einem unserer Patienten nachgewiesen werden konnte (Abb.4-6).

Das klinische Vorstadium der Monozytenleukose ist somit durch eine Reihe uncharakteristischer Allgemeinsymptome gekennzeichnet. Schwäche und Leistungsminderung, Fieber und eine Gewichtsabnahme ohne nachweisbaren Grund sollten in jedem Fall ernstgenommen und ursächlich abgeklärt werden. Mit relativ einfachen diagnostischen Maßnahmen - Differentialblutbild und Knochenmarkspunktion - kann die Diagnose gestellt und Klarheit in die unspezifische Symptomatik des präleukämischen Stadiums gebracht werden.

2. Klinische Befunde

a) Körperliche Befunde

Die Zusammenstellung somatischer Befunde zeigte, daß die oro-pharyngealen Alterationen für die Monozytenleukämie charakteristische und konstante Symptome darstellen. Veränderungen an der Mundschleimhaut, dem lymphatischen Rachenring, Lippen und Zunge bei akuten Leukämien allgemein sind deutlich seltener (3). Die Einlagerung leukämischer Zellherde in die Schleimhaut des Mundbereiches (Gingiva, Wangenschleimhaut) ist somit für die Monozytenleukose ein pathognomonischer Befund, jedoch nur Teil einer allgemeinen Infiltrat-Topographie: in immerhin noch 22% der Fälle konnten linsengroße, z.T. knötchenförmige Infiltrationen an Oberschenkeln, Abdomen und in einem Fall im rechten Kieferwinkel gefunden werden. Die Probeexzision eines Hautinfiltrates ließ subpapillär, auch subkutan Infiltrate aus pathologischen Monozyten erkennen.

Lymphknotenschwellungen und Hepato-Splenomegalie sind bei der Monozytenleukose ebenfalls häufiger als bei den übrigen akuten Leukämien; BEGEMANN und Mitarb. (3) geben Lymphknotenschwellungen nur für 7% der Patienten mit akuten Leukosen an. Der bei einem Patienten beobachtete "leukämische Ikterus" (FAZZINI, MARCHI 1963) (10) - Gesamt-Bilirubin: 11,2 mg% - kann pathophysiologisch durch Autoimmun-Mechanismen, Hämolyse, intrahepatische Cholestase (leukämische Infiltrate, Lymphknotenschwellungen) oder als Therapie-Effekt erklärt werden.

Infektionen, sowie evtl. Zerfallsprodukte von Zellen sind für das Fieber verantwortlich, das in unserem Krankengut nur in einem Fall Werte um 40°C erreichte.

kardio-pulmonale Symptome wie der von RESNICK und Mitarb. (44) beschriebene "alveolär-kapilläre Block" durch Verlegung von Bronchien und Alveolen wurde bei der Monozytenleukämie nicht beobachtet. Folgen der Anämie (Tachykardie, Dyspnoe, Blässe von Haut und Schleimhäuten) wurden dagegen oft angegeben.

Die Schmerzen während des klinischen Stadiums der Monozyten-Leukämie können einerseits auf massive epidurale und parenchymatöse Infiltrationen, andererseits auf polyneuropathische Erscheinungen zurückgeführt werden. Das klinische Bild unreifzelliger Leukosen des Kindesalters zeigt in 50% der Fälle schmerzhaft ("rheumatoide") Gelenksbeschwerden ("migratory joint pain"). Die Schmerzen der Monozytenleukose wurden dagegen in Röhrenknochen und Wirbelsäule, in keinem Fall in die Gelenke lokalisiert. Weitere polyneuritische Symptome oder spastische Paresen im Sinne eines sogenannten "neuroleukämischen Syndroms" (MAGGIA, GRANDESSO 1963) (33) konnten bei der Monozytenleukämie nicht aufgezeigt werden. Auch eine Myositis nach monozytären Leukämien (EVANS, HILTON 1964) (9) ist nach unseren Beobachtungen sicher nicht spezifisch. Diese Komplikation war bei keinem unserer Patienten vorhanden.

Petechien und Blutungen als Zeichen der hämorrhagischen Diathese traten bei der Monozytenleukose relativ selten und spät im Vergleich zu anderen akuten Leukämien auf. Während BEGEMANN bei 95% der Patienten mit akuten Leukämien eine Blutungsneigung fand, waren nur bei 33% der Kranken mit einer Monozytenleukose am Beginn der Erkrankung Zeichen einer hämorrhagischen Diathese nachweisbar.

Im Vordergrund des klinischen Bildes steht bei der Monozyten-Leukämie der oro-pharyngeale Befall, wobei die Gingiva am häufigsten hyperplastisch oder entzündlich ("Stomatitis") alteriert ist. Infiltrationen, Blutungen, sowie Beteiligung von Lippen und Zunge im Sinne ulzerierender Prozesse können vorhanden sein.

Die entscheidenden klinischen Befunde der Monozytenleukämie lassen sich auf vier Grundsymptome beziehen:

1. Relative Granulozytopenie und Funktionsstörung: Trotz einer absoluten Leukozytose sind die reifen, funktionsfähigen Granulozyten vermindert (gestörte Produktion im Knochenmark); die Infektionsbereitschaft wird wegen der Schädigung und Verringerung zellulärer Abwehrmechanismen erhöht.
2. Anämie: Infolge der leukämischen Zellproliferation im Knochenmark kommt es zu einer erheblichen Verminderung der roten Vorstufen und damit zum Erythrozytenmangel in der Peripherie.
3. Hämorrhagische Diathese: In der Regel sind die bei der Monozytenleukose nachweisbaren Schleimhautblutungen und Petechien thrombopenischer Natur; sie treten jedoch im Vergleich zu anderen akuten Leukosen erst relativ spät auf.
4. Zelluläre Immunität: Die Lymphozyten als Hauptelemente der zellulären Immunität können durch den neoplastischen Prozess im Knochenmark und durch die Infiltration der Bildungsstätten mitgeschädigt und in ihrer Funktion beeinträchtigt werden.

b) Allgemeine Laborbefunde

Allgemeine klinisch-chemische Untersuchungen lieferten keine spezifischen, diagnostisch verwertbaren Parameter.

Die BSG, welche in allen Fällen erheblich beschleunigt war, ist abhängig von der quantitativen Zusammensetzung des Blutplasmas (Globuline ⁺, Albumin ⁺, Fibrinogen ⁺) und von verschiedenen Erythrozyten-Eigenschaften. Wegen der komplexen Genese der erhöhten BSG wird es verständlich, daß dieses vieldeutige Symptom nicht auf bestimmte Erkrankungen hinweisen kann, sondern nur in Zusammenhang mit anderen klinisch-chemischen Befunden seine Bedeutung erlangt. Teilweise dürfte es sich bei der gesteigerten BSG um den Ausdruck einer gestörten Erythropoiese in qualitativer und quantitativer Hinsicht (BSG-Anämie!), zum anderen Teil sicher auch um Verschiebungen innerhalb des Plasma-Eiweiß-Systems handeln.

Die erhöhte LDH-Aktivität beruht auf verschiedenen Ursachen: hier spielen gesteigerter Leukozytenumsatz, z.T. auch eine hämolytische Komponente sowie entzündliche Faktoren wohl die wesentliche Rolle. Die multifaktorielle Genese der LDH-Erhöhung kommt auch darin zum Ausdruck, daß durch die Auftrennung in die 5 Isoenzyme keine Fraktion typische alleinige Veränderungen aufwies; es fand sich in der Regel eine Erhöhung der Isoenzyme 2, 3 und 4.

Der Anstieg der Transaminasen im Serum, insbesondere der GPT, kann als Hinweis auf eine Mitbeteiligung und Schädigung der Leber angesehen werden.

Harnsäure-Spiegel im Serum sowie Harnstoff- und Kreatinin-konzentrationen waren als Ausdruck der renalen Mitbeteiligung (leukämische Infiltrate, Blutungen) und eines gesteigerten Zellzerfalls bei der Monozytenleukämie in der Hälfte der Fälle erhöht; es bestand eine direkte Korrelation zwischen dem Harnsäure-Spiegel und dem peripheren Leukozytenwert; aleukämische Verlaufsformen hatten normale Harnsäurewerte.

Über eine sekundäre Gicht ("Gichtniere") und eine schwere Azotämie bei akuten Leukosen wurde von verschiedenen Autoren berichtet (1).

Das Gesamteiweiß war nur relativ selten deutlich erniedrigt. Bei der elektrophoretischen Auftrennung zeigte sich jedoch bei fast der Hälfte der Patienten eine gamma-Globulin-Vermehrung, die als Versuch des Organismus, Antikörper gegen ein möglicherweise verändertes Antigen-Spektrum der Leukosezellen zu produzieren, interpretiert werden kann. Außerdem konnte in einigen Fällen eine "entzündliche Komponente" (alpha-, Globuline ↑, gamma-Globuline ↑, Albumine ↓) nachgewiesen werden.

Von verschiedenen Untersuchern konnte eine deutlich erhöhte Aktivität des Enzyms Lysozym (N-Azetylmuramid-Glykanohydrolase) bei monozytären Leukämien nachgewiesen werden (38, 40). Die Hoffnung, diesen Befund als diagnostischen Parameter auswerten zu können, hat sich allerdings nicht bestätigt. Die vermehrte Lysozym-Aktivität im Serum ist für die Monozytenleukämie nicht spezifisch; sie wird auch bei myeloischen Leukosen, Nieren-erkrankungen, Magen-Darm-Ulzera, bei Meningitiden sowie bei Enzephalitiden gefunden (13); der Lysozym-Spiegel im Serum zeigt eine Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Allerdings scheint der Serumlysozyspiegel, bzw. die Lysozymb Ausscheidung im Harn gewisse Aussagen hinsichtlich eines späteren Verlaufes und Therapie-Erfolges zu ermöglichen (51). Als Maß für den Zellumsatz hat die Bestimmung der Lysozymaktivität eine Bedeutung.

Hyperfibrinolyse als Folge der vermehrten Freisetzung fibrinolytischer Faktoren durch den gesteigerten Zellumsatz bei der Monozytenleukämie, besonders durch die toxische Schädigung der Granulopoiese, deren Zellen einen besonderen fibrinolytischen Faktor enthalten, waren selten (2 Fälle). Als Ursache dieser Gerinnungsstörungen bei der Monozytenleukose können Verbrauchs-koagulopathien (LASCH und Mitarb. 1961) (21,22) angenommen werden. Der Haptoglobingehalt im Serum leukämischer Patienten ist unabhängig vom Leukose-Typ erhöht (14); diagnostische Bedeutung besitzt dieser Befund jedoch nicht.

c) Alters-, Geschlechts- und Blutgruppen-Verteilung

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung wurde zwischen der Monozytenleukämie und den anderen akuten Leukosen allgemein kein Unterschied festgestellt.

Bei der Häufigkeitsverteilung der Monozytenleukose fiel auf, daß die Kurve bis ins hohe Lebensalter ständig ansteigt, sieht man von einem "Tal" zwischen 30 und 40 Jahren ab. Somit weicht die Verteilungskurve der Häufigkeit der Monozytenleukämie von derjenigen der akuten Leukosen allgemein insofern ab, als diesen der ansteigende Altersgipfel fehlt. Möglicherweise kann die in letzter Zeit beobachtete Häufigkeitszunahme der akuten Leukämien im höheren Lebensalter durch das vermehrte Auftreten des monozytären Typs erklärt werden. Allerdings reicht unsere Fallzahl für statistische Aussagen nicht aus.

Während bisher von verschiedenen Untersuchern keine signifikanten Häufungen zwischen Leukämien und Blutgruppen gefunden werden konnten (49), ließen sich in unserem Krankengut einige auffällige Befunde erheben: es überwog deutlich die Blutgruppe O mit 60% (normal 42%). Die übrigen Blutgruppen waren entsprechend vermindert, wobei die Rh-Verteilung dem Normalkollektiv entsprach. Da keine statistisch auswertbaren Patientenzahlen vorlagen, bedürfen diese Angaben jedoch der Bestätigung bzw. der Korrektur durch die Analyse eines größeren Krankenkollektivs. Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß bei unseren Patienten eindeutig definierte Fälle vorlagen. Beim Vergleich mit den anderen akuten Leukämien stellt sich heraus, daß hier hinsichtlich der Blutgruppen-Verteilung keine Abweichungen von der Normal-Häufigkeit aufgezeigt werden konnten (akute Leukosen: Blutgruppe O = 44,7%, Blutgruppe A = 40%).

3. Hämatologische Befunde

Da die Abstammung der Monozyten aus dem Knochenmark recht wahrscheinlich gemacht werden konnte (25), kann man die Monozytenleukose in nosologischer Hinsicht als eine Myelose-Form ansehen. Eine ausschließliche neoplastische Erkrankung der Monozytopoiese sollte demnach in der Regel ausgeschlossen werden können; in keinem Fall fand LEDER isolierte proliferative Veränderungen nur der Monozyten; meistens waren die neutrophile Granulopoiese, die Erythropoiese, selten auch die Thrombopoiese in den leukotischen Prozess einbezogen. Eine "reine" Monozytenleukämie mit fast ausschließlicher Proliferationstendenz der Monozytopoiese hält LEDER für einen theoretischen Extremfall; allerdings wurden von ihm keine zellkinetischen Untersuchungen durchgeführt. Eine Beteiligung mehrerer Zellreihen nebeneinander muß für die Monozytenleukämie als normaler Befund angesehen werden. Nach der vorherrschenden Zellart wird die Leukose benannt.

LINMAN (26) fand in einem Drittel der Fälle - im Gegensatz zu anderen Leukoseformen - bei "myelo-monozytären" Leukosen spezifische präleukämische Phasen, die durch ein zellreiches Knochenmark, eine gesteigerte Erythropoiese sowie durch Atypien der roten Vorstufen ausgezeichnet waren; neben den Veränderungen im Knochenmarks-Punktat ließen sich auch im Blutbild - meist erst retrospektiv - präleukämische Phasen aufzeigen; eine periphere Zytopenie ging der Manifestation der Leukose in einem Fall um 2,5 Monate voraus. Die hämatologischen Initialsymptome - Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie - werden von BLOCK und Mitarb. (4) als Ausdruck einer Knochenmarks-Insuffizienz bewertet, wobei das Knochenmark hyper- oder hypoplastisch sein kann. Diese Befunde decken sich weitgehend mit unseren Beobachtungen.

a) peripheres Blutbild

Das periphere Blutbild der Monozytenleukose unterscheidet sich in morphologischer, aber auch im quantitativen Verhalten der Zellsysteme von den chronisch-myeloischen und den anderen akuten Leukämien allgemein. Neben einer mäßigen Thrombozyto- und Erythrozytopenie waren 60% der initialen Leukozytenwerte sub- bis aleukämisch, wobei diese Verlaufsformen in unserem Krankengut bevorzugt im höheren Lebensalter vorkamen. Dieser auffällige Befund könnte mit einer allgemeinen Abnahme der Proliferationstendenz der Knochenmarkszellen im höheren Lebensalter in ursächlichem Zusammenhang stehen. Bemerkenswert waren die für Männer und Frauen unterschiedlichen Mittelwerte der peripheren Leukozyten. Das Differentialblutbild lieferte die ersten hinweisenden diagnostischen Befunde: ein Überwiegen monozytoider Zellelemente mit ausgeprägter Plasma- und Kern-Polymorphie. Das gelegentliche Auftreten myeloischer und erythropoietischer Vorstufen im peripheren Blut wurde im Sinne einer extramedullären Blutbildung gedeutet.

Chromosomale Veränderungen in Form abnormer Karyotypen (Hyperdiploidie, Hypodiploidie) sind von verschiedenen Autoren beschrieben worden, jedoch gibt es bisher keinen für die Monozytenleukämie typischen Befund (20).

Die Sternalpunktion hat bei der Diagnose-Stellung akuter Leukosen, insbesondere bei den sub- bis aleukämischen Stadien und Verläufen (40%) die entscheidende Bedeutung.

b) knochenmark

Das Knochenmarkspunktat bei der Monozytenleukose ergab Hinweise dafür, daß die Erythropoiese an der leukämischen Proliferation beteiligt ist.

wir wiesen bei 3 Patienten initiale Veränderungen im Sinne einer Panmyelopathia hyperplastica nach, in einem Falle vom Typ der proerythroblastischen Reifungshemmung, in einem anderen Fall vom Typ der normoblastischen Reifungshemmung. Die Kerne auch der frühen roten Vorstufen wiesen Pyknosen und Verdichtungen des Chromatins ("Heterochromatin") auf, welche die Verlangsamung und "Eindämmung" der Kernfunktionen anzeigten. Diese Inaktivierung der Erythropoiese mit entsprechenden Ausreifungsstörungen und folgenden Atypien dürfte somit die unmittelbare Folge des leukämischen Geschehens bei der Monozytenleukämie sein. Megaloblastäre Veränderungen wurden als "Aufbrauchperniziosa" durch den bei der Monozytenleukose vermehrten Verbrauch von Vit. B12 und Folsäure erklärt; es kann sich jedoch auch um andere DNS-Synthesestörungen handeln, die im Rahmen des leukämischen Prozesses liegen.

Die leukämischen Monozyten besaßen in über der Hälfte aller Fälle azurophile Granula. Nach den Knochenmarksbefunden konnten zwei Formen der Monozytenleukose gezeigt werden: neben einem Typ mit nahezu gleichen Ausreifungsstufen einer uniformen Zellrasse, existierte ein zweiter Typ, bei dem alle Entwicklungsstadien der Monozyten vertreten waren. Es bestand allerdings keine scharfe Grenze. Nach morphologischen Beobachtungen und zytologischen Befunden konnten wir zwei Gruppen leukämischer Monozyten unterscheiden:

1. Undifferenzierte "Monoblasten" bzw. "Promonozyten" mit rund-oval geformten, recht scharf begrenzten Kernen, lockerer Chromatinstruktur und deutlichen Nukleolen; das Zytoplasma war durchsichtig-glasartig und ohne spezifische Granulation; Zellform rund bis polygonal.
2. Ausdifferenzierte, atypische leukämische Monozyten mit polymorphen, eingebuchteten und gekerbten Kernen, lockerer Chromatinstruktur, Nukleolen waren meist sichtbar; das Zytoplasma wies bei einer meist tiefblauen-taubenblauen Farbe mäßige bis starke rötliche (azurophile) Granula auf; Zellform zipfelig, bizarr.

Entsprechend den Ausreifungsstadien der leukämischen Monozyten und dem Anteil der "Blasten" im Knochenmark variierte das morphologische Bild der Monozytenleukämie auch während des Krankheitsverlaufes.

Die beobachteten Plasmazellen- und Lymphozyten-Vermehrungen können mit einer möglichen Antikörperproduktion des Organismus gegen leukämische Zellen erklärt werden. In diesen Fällen waren die gamma-Globuline im Serum erhöht.

Die Atypien der Granulopoiese können insgesamt als toxisch-reaktive Veränderungen angesehen werden; so sahen wir Übersegmentierungen ("Rechtsverschiebung") der Granulozyten, FERRATA-Zellen sowie mannigfach lädierte und alterierte weiße Vorstufen, die rein quantitativ im Knochenmark durch den leukämischen Prozess vermindert waren.

Megakaryozyten, Baso- und Eosinophile schienen in unseren Fällen nicht an der Monozytenleukämie beteiligt zu sein.

Die zytologische Beurteilung der Knochenmarksausstriche lieferte in unserem Krankengut keine Hinweise für die Annahme, daß die Monozytenleukämie eine Panmyelose darstellt mit Entartung der monozytären Reihe unter Mitbeteiligung der übrigen Blutbildungssysteme. In der überwiegenden Anzahl der Fälle (70%) beobachteten wir Monozytenleukosen ohne wesentliche qualitative Veränderungen der roten und weißen Vorstufen. In einigen Fällen jedoch zeigte das initiale Knochenmarkspunktat Atypien der Erythropoiese (mehr kernige und megaloblastäre Formen, Kernpyknosen, Hyperplasien und Veränderungen im Sinne einer Karyokinesestörung). Hinweise für eine Mitbeteiligung der neutrophilen Granulopoiese (25) konnten wir bei unseren 21 Patienten nicht auffinden. Ein "Systemwechsel" (SCHULTZ 1940) der Monozytenleukämie in eine lymphatische oder myeloische Leukose war nicht nachweisbar.

Die Unterscheidung zwischen leukämisch entarteten Blutzellen und Normalformen kann im Rahmen der qualitativen Leukose-Diagnostik eine gewisse Bedeutung besitzen. Grundsätzlich waren alle neoplastischen Zellen durch die Polymorphie in der Größe, die abnorme Lädierbarkeit, durch Asynchronien in der Kernreifung, des Plasmas und der Granulationen sowie durch die Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kernes charakterisiert. Insbesondere wiesen die Kerne leukämischer Zellen jenach Ausreifungsstadium abnorme Größenunterschiede, Lappungen und Einbuchtungen auf; Chromosomenbrüche, Kernvakuolen und ungleiche Nukleolen wurden nur selten beobachtet. Das Zytoplasma der leukämischen Blutzellen zeigte oftmals entsprechend dem Reifegrad der ausgeschwemmten oder proliferierenden Blasten verstärkte Granulationen, eine unterschiedlich ausgeprägte Basophilie sowie in wenigen Fällen eine vermehrte Vakuolisierung.

Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß alle diese Veränderungen leukämischer Blutzellen keine spezifischen diagnostischen Hinweise liefern können; die morphologische Unterscheidung zwischen gutartigen ("reaktiven") Reaktionsformen und neoplastischen Zellen kann auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen (46). Eine Differenzierung zwischen reaktiven und genuinen Blutzellveränderungen ist heute im allgemeinen jedoch mit zusätzlichen zytochemischen Untersuchungsmethoden möglich.

c) Spezielle blutchemische Befunde

Bei der Monozytenleukämie konnten teils normochrome, teils hyperchrome Anämien entsprechend dem Ausmaß der Zell- und/oder Hämoglobinsbildungs-Störungen beobachtet werden.

Ein normaler Hämoglobingehalt der einzelnen Erythrozyten absolut (= Normochromie) bei einer Anämie spricht für Blutverluste, eine gesteigerte periphere Hämolyse und/oder für ein Versagen des Knochenmarks. Bei der Monozytenleukämie dürften die Knochenmarksinsuffizienz mit Zell- und Farbstoffbildungsstörung sowie die Blutverluste die dominierende Rolle spielen.

Ein erhöhter HbE-Wert bei einer Anämie (= Hyperchromie) weist darauf hin, daß die Bildung der Erythrozyten stärker als die Hämoglobinsynthese gestört ist. Daraus resultieren typische qualitative Veränderungen der Vorstufen der Erythropoiese ("Megaloblasten"). Es handelt sich also hierbei vorwiegend um Zellbildungsstörungen ("Zellanämien") durch konsumierende Vorgänge bei der Monozytenleukose.

Der Hämatokrit-Wert als Anteil der Erythrozyten am Volumen des peripheren Blutes war bei der Monozytenleukämie infolge der verschiedenen Alterationen des Knochenmarks und der Peripherie erniedrigt.

d) Zytochemische Befunde

Die enzymhistochemischen Nachweisverfahren besitzen für die Diagnostik und die Differentialdiagnostik der akuten Leukosen eine große Bedeutung (29).

Als entscheidendes zytochemisches Kriterium der Monozyten-Leukämie gilt der Nachweis der sogenannten unspezifischen Esterase, insbesondere der Stärkegrade 3 und 4 (Tab.5). In allen unseren Fällen zeigten die leukämischen Monozyten diese für die Monozytenleukose typischen Aktivitätsgrade.

Peroxydase sowie saure Phosphatase waren ebenfalls in den Blasten immer nachweisbar.

Die PAS-Reaktion und die alkalische Phosphatase spielen bei der Diagnose der Monozytenleukämie keine Rolle. Hier fanden sich sowohl positive, als auch negative Enzymbefunde. Als charakteristischer Befund wird eine homogene Reaktion mit einem granulären Saum an der Zytoplasmagrenze angegeben (30).

Somit ergeben sich für die Monozytenleukämie folgende enzymhistochemischen Charakteristika (Tab.5):

Leukämische Monozyten

unspezifische Esterase	++
saure Phosphatase	+
Peroxydase	Ø - (+) - +
Naphthol-AS-D-Chlorazetat-Esterase	Ø - (+)

Neutrophile Reihe

Naphthol-AS-D-Chlorazetat-Esterase	++
Peroxydase	++

Man beobachtete bei der Monozytenleukose im Knochenmark jedoch auch zytologische und enzymhistochemische Übergangsformen, die weder in die monozytäre, noch zu den myelopoiese-Zellen, noch zu den Blasten einzuordnen waren.

Die monozytären Leukosezellen zeichneten sich insgesamt durch eine im Vergleich zum normalen Kollektiv größere Schwankungsbreite (pos.-neg.) zytochemischer Befunde aus.

Die leukämischen Monozyten besaßen demnach grundsätzlich das gleiche Enzym-Muster wie normale Blutmonozyten. Naturgemäß schwankte die quantitative Enzymausstattung der Blasten entsprechend ihrer unterschiedlichen Ausreifungsstadien.

Zytochemische Befunde beweisen somit, daß die Monozyten-Leukämie von einer Wucherung der Monozyten im Knochenmark ausgeht.

	Monozyten	Lymphozyten	Neutrophile
Polysaccharide	+	Ø - +	++
Lipide	+	Ø	++
unspez. Esterase	++	Ø - (+)	+
saure Phosphatase	+	Ø - (+)	(+)
alk. Phosphatase	Ø	Ø	+
L A P	+	Ø	+
Oxydase-Peroxydase	(+)	Ø	+
Naphthol-AS-D- Chlorazetat-Esterase	(+)	Ø	++

Tab.5: Zytochemische Charakteristika der Monozyten
(in Gegenüberstellung die Eigenschaften der
Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten)

4. Prognose und Verlauf

Entsprechend dem Verlauf konnten 2 Typen der Monozytenleukämie unterschieden werden:

1. Chronische Monozytenleukämie (10%)
2. Akute Monozytenleukämie (90%).

Bei den von uns beobachteten 2 chronischen Verlaufsformen der Monozytenleukämie - über ähnliche Fälle liegen im Weltschrifttum nur vereinzelte Mitteilungen vor (47) - bestand eine lange präleukämische Phase mit einem Blastenanteil von 40% im Knochenmark, die peripheren Leukozytenwerte lagen in einem Fall bei 12.000/ml (66% Monozyten), im anderen bei 3.700/ml (20% Monozyten). Die Erythropoiese war bei einem Patienten mit einem "bunten" Knochenmarksbild normal, bei dem zweiten Kranken mit 72% der kernhaltigen Zellen im Knochenmark stark hyperplastisch, wobei die roten Vorstufen verschiedene Atypien mit einer Eisenverwertungsstörung zeigten (50% Sideroblasten, 24% Ringformen). Die einzigen subjektiven Beschwerden waren in einem Fall Fieber und Anämie, im zweiten eine verlängerte Blutung nach einer Zahnextraktion. Bei beiden Patienten mit einer chronischen Monozytenleukose handelte es sich um Männer jenseits des 55. Lebensjahres. Eine direkte Korrelation zwischen Überlebensdauer und Leukozytenwerten, wie sie BEGEMANN und Mitarb. beschrieben, bestand in unserem Krankengut nicht.

Der größte Teil der Monozytenleukämien nimmt einem akuten Krankheitsverlauf. Somit liegt bei der Monozytenleukose eine akute, maligne Erkrankung vor; angesichts der Dynamik des Krankheitsgeschehens kommt der Früherkennung und einer konsequenten zytostatischen Behandlung allergrößte Bedeutung zu.

5. Diagnose und Differentialdiagnose

Die Früherkennung der Monozytenleukämie hat trotz der prinzipiellen Unheilbarkeit der Erkrankung eine entscheidende Bedeutung. Die Prognose der akuten Leukosen wird ganz wesentlich mitbestimmt von der in einem möglichst frühzeitigen Stadium der Leukose einsetzenden antileukämischen Therapie.

Die ersten "Alarm-Symptome" - im allgemeinen unspezifische Beschwerden - sollten in jedem Fall Veranlassung geben, eine maligne hämatologische Erkrankung auszuschließen. Da nahezu die Hälfte aller Fälle sub- bis aleukämisch verlief, vermag alleine die Knochenmarkspunktion repräsentative und beweisende Auskunft über den Entwicklungsgrad einer Leukose zu geben und einen Einblick in das proliferativ-dynamische Knochenmarksgeschehen zu vermitteln.

Die klinische Symptomatologie und die allgemeinen Laborbefunde haben nur hinweisenden Charakter. Das Vorliegen einer Monozyten-Leukämie wird durch enzym-histochemische Nachweisverfahren objektiviert.

Die Diagnostik der akuten Leukosen (Abb.22) stellt keine großen technischen oder apparativen Probleme. Das geübte Auge des hämatologisch geschulten Arztes hat hier zunächst vor allen chemischen Untersuchungen die absolute Priorität.

Für die Monozytenleukose gelten die gleichen differentialdiagnostischen Überlegungen wie für die anderen akuten Leukämien. Die Leitsymptome - hämorrhagische Diathese, Blässe, Fieber - sind in der Mehrzahl der Fälle derart charakteristisch für eine Leukämie, daß im allgemeinen keine differentialdiagnostischen Probleme entstehen.

In den präleukämischen Stadien der Leukosen kann die Diagnose unmöglich sein; bei längerem Andauern von "Panzytopenien", unklaren Leukopenien oder Anämien unbekannter Genese muß immer an prospektive Leukämien gedacht werden.

Die klinische Symptomatologie der leukämischen Retikulosen kann den Monozytenleukämien so ähnlich sein, daß eine Unterscheidung lediglich mit zytologischen und zytochemischen Methoden möglich ist (30,35,55).

Die Abgrenzung der akuten Monozytenleukämie von den übrigen akuten Leukosen mit Hilfe enzym-histochemischer Verfahren sollte angestrebt werden (16,18,24,27,30,48).

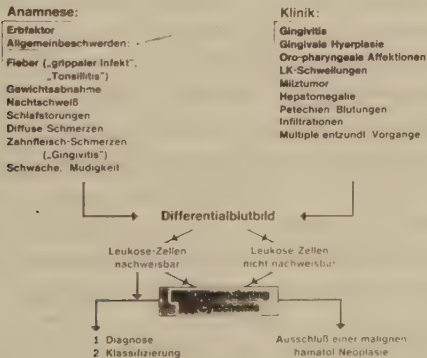


Abb.22: Untersuchungsgang und Diagnose hämatologischer Systemerkrankungen, insbesondere der akuten Leukosen

6. Therapie

a) Grundsätzliches zur Leukämie-Therapie

Die Therapie akuter Leukosen erfolgt nach drei verschiedenen Gesichtspunkten:

1. Psychische Führung des Patienten
2. Allgemeine, symptomatische Maßnahmen
3. Spezielle, zytostatische Therapie.

Somit ist die zytostatische Chemotherapie - Kortikosteroide, "Zytostatika" (HEILMEYER 1947) (15) - ein Teilfaktor im Rahmen der Gesamtbetreuung leukämischer Patienten, dem bei der Dynamik des Krankheitsgeschehens allerdings die größte Bedeutung zukommt (7,8,12,17,32,34,36,39,42,50).

Grundsätzlich kann man die Zytostatika in remissions-auslösende und remissions-erhaltende Stoffgruppen unterteilen.

Die Therapie der akuten Monozytenleukämie ist eine Kombinationsbehandlung mit remissions-auslösenden Zytostatika. Die Kombinationsbehandlung, die als Grundprinzip der Leukämietherapie angesehen werden kann, wurde in verschiedener Weise modifiziert (VAMP, BIKE, POMP, MEPO). Die antileukämische Behandlung muß jedoch individuell durchgeführt werden, so daß starre Therapie-Schemata bei den akuten Leukosen im Erwachsenenalter nur wenig Verbreitung gefunden haben.

Infolge des ausgeprägten markdepressiven Effektes der Zytostatika bedarf das Blutbild während der Therapie ständiger Kontrollen (Thrombozyten, Leukozyten). Für die übrigen Prüfungen der Organfunktionen vor Beginn und während der Behandlung (z.B. Leber- und Nieren-Funktion) gelten die allgemeinen Gesetze der Pharmakokinetik.

b) Diskussion der Ergebnisse

Während OBRECHT (39) bei einer mittleren Remissionsrate von 40-50% keine Verlängerung der durchschnittlichen Überlebenszeit bei Patienten mit Remissionen fand, lebten unsere Patienten mit einer Remission im Mittel mehr als doppelt so lang wie Kranke ohne eine therapeutische Besserung des Krankheitsbildes. Die Erzielung von Remissionen ist also nicht nur im Sinne einer objektiven und subjektiven Besserung der Symptomatologie erstrebenswert, sondern scheint darüber hinaus einen echten lebensverlängernden Einfluß auf die Monozytenleukämie zu besitzen.

Die Anzahl der Remissionen und die Remissionsdauer hatten zwar auf die Prognose der Monozytenleukämie keinen grundsätzlichen Einfluß, verlängerten jedoch deutlich die durchschnittliche Überlebenszeit nach der Diagnosestellung.

Ein therapeutischer Vergleich zwischen den Arten der Zytostatika-Kombinationen ist wegen ihrer Verschiedenartigkeit problematisch. Es soll im folgenden lediglich auf einige bei der monozytenleukose - nach unseren Erfahrungen - wirksame Substanzen hingewiesen werden, da bisher aus der Literatur nur wenige Hinweise zur Therapie monozytärer Leukämien bekannt sind.

Als außerordentlich wirkungsvoll erwies sich die intravenöse Adriamycin-Behandlung bei der akuten Monozytenleukose. Dieses neue Zytostatikum, ein Abkömmling des Rubidomycin aus der Gruppe der zytostatischen Antibiotika, wurde bei drei Kranken angewendet: einmal alleine, in einem weiteren Fall zusammen mit Vincristin und schließlich in einer Kombination mit Vincristin und Cytosin-Arabinosid. In allen drei Fällen konnte eine Vollremission erzielt werden, insbesondere führte die Behandlung zu einer Rückbildung der monozytären Infiltrate im Knochenmark und in der Haut.

Die günstige Wirkung von Amethopterin (Methotrexat) auf Monozytenleukosen ist schon seit längerer Zeit bekannt (30). Es gelang jedoch nur in 4 von 15 Fällen, eine eindeutige Besserung im Sinne einer Voll- bzw. einer Teilremission herbeizuführen. Die Behandlung mit Amethopterin wurde vorzugsweise in Kombinationen mit Vincristin, Cytosin-Arabinosid oder Adriamycin durchgeführt. ROBERTSON berichtete (45) von einem Fall einer "allergischen, granulomatösen Pneumonie" nach intermittierender Amethopterin-Therapie, die kausal nicht mit der verminderten Infektionsresistenz unter der zytostatischen Behandlung in Zusammenhang stehen soll. Ob die im Laufe einer Amethopterin-Behandlung aufgetretene tödliche Bronchopneumonie bei einem unserer Patienten mit dieser von ROBERTSON beschriebenen Nebenwirkung identisch war, scheint uns fraglich.

Das Vinca-Alkaloid Vincristin sowie das Cytosin-Arabinosid hatten ebenfalls einen positiven therapeutischen Einfluß auf monozytäre Leukosen. In 4 von 10 Fällen hat die Behandlung mit diesen Substanzen zu Voll- bzw. Teilremissionen geführt. Die alleinige Anwendung von Cytosin-Arabinosid (53,54), ebenso wie von 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol[®]) hat sich in der Induktions-Behandlung der Monozytenleukämie nicht bewährt. 6-Mercaptopurin fand vorwiegend bei der remissionserhaltenden Therapie seine Anwendung. In 14 Fällen angewandt führte es immerhin in einem Fall zu einer Voll-, in einem weiteren zu einer Teilremission.

Im allgemeinen wurde der kombinierten Anwendung vor der Monotherapie zur Induktionsbehandlung monozytärer Leukosen wegen der größeren Wirksamkeit und der Verhütung frühzeitiger Resistenzen der Vorzug gegeben.

Als Beispiele für die kombinierte Anwendung von Zytostatika zur Remissionsauslösung seien genannt:

Adriamycin + Vincristin
Amethopterin + Vincristin
Vincristin + Daunomycin
Adriamycin + Cytosin-Arabinosid.

Der Einfluß einer prophylaktischen Splenektomie bei Patienten mit akuten Leukämien ist noch nicht hinreichend geklärt; Beziehungen zwischen der Milz und dem Stoffwechsel der Zytostatika scheinen zu bestehen; nach einer persönlichen Mitteilung von NAGEL (37) konnte die wirksame Dosis der zytostatischen Substanzen nach der Splenektomie erhöht werden, ohne daß Resistenzen eintraten; die Remissionen der splenektomierten Kranken dauerten ungewöhnlich lange an.

Trotz der großen Bedeutung der spezifischen Chemotherapie der akuten Leukosen ist die allgemeine Behandlung und Prophylaxe der Symptome: Anämie, Thrombozytopenie, hämorrhagische Diathese und bakterielle Infektion von größter Wichtigkeit.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Nach einer Übersicht über Genese, Struktur, funktionelle Bedeutung und Zytochemie der Blutmonozyten wurde versucht, an Hand von 21 Patienten mit einer Monozytenleukämie eine klinische und therapeutische Übersicht zu geben.

Im "präleukämischen Stadium" fanden sich nur unspezifische Symptome. Die Dauer des klinischen Vorstadiums schien mit ansteigendem Alter der Patienten länger zu werden. Die Knochenmarks-Histologie in der Phase einer prospektiven Leukose zeigte in einem Fall eine "Panmyelopathie", aus der sich nach einiger Zeit das Vollbild einer Monozytenleukämie entwickelte.

Die wesentlichen klinisch-körperlichen Befunde ließen sich auf eine erhöhte Infektionsbereitschaft beziehen. Dabei zeigte sich, daß die oro-pharyngeale Affektion in Form von entzündlichen, ulzerösen und infiltrativen Alterationen im Mund-Rachen-Bereich an erster Stelle steht, wobei das Zahnfleisch am häufigsten hyperplastisch oder entzündlich verändert war. Eine isolierte Zahnfleisch-Hyperplasie fanden wir nur verhältnismäßig selten. Dieser oro-pharyngeale Befall, der bei etwa 4/5 der Patienten nachweisbar war, kann als typisch, wenn auch nicht als spezifisch für die Monozytenleukämie angesehen werden. Entsprechende Befunde lassen sich bei den übrigen Leukosen - wenn überhaupt - wesentlich seltener aufzeigen. Dagegen bestand bei der Monozytenleukämie initial im Gegensatz zu den anderen akuten Leukosen meist keine ausgeprägte hämorrhagische Diathese.

Für die Diagnose der Monozytenleukosen spielen die hämatologischen Befunde die entscheidende Rolle. Da über die Hälfte der Patienten periphere sub- bis aleukämische Leukozytenwerte aufwies, besaß das Differentialblutbild keine Beweiskraft. Das Knochenmarksbild der Monozytenleukose zeichnete sich durch ein starkes Überwiegen atypischer Zellelemente aus der monozytären Reihe aus, welche beim Nachweis der unspezifischen Esterase deutlich positiv reagierten.

Das morphologische Bild der Monozytenleukämie war außerordentlich vielfestaltig. Legt man jedoch objektivierbare, zytochemische Merkmale der Monozyten der Definition zugrunde, erscheint eine Unterteilung in verschiedene Formen (Typ SCHILLING, NAJATI und HITHAIR, lymphatische Monozytenleukose) unnötig. Alle als Monozyten zytochemisch auf Grund ihrer hohen Esterase-Aktivität identifizierten Zellelemente entsprachen vollständig den Blutmonozyten.

Bei der Analyse der therapeutischen Ergebnisse bei den Monozytenleukosen stellte sich heraus, daß die kombinierte Anwendung remissionsauslösender Zytostatika bei der Hälfte der Patienten deutliche Besserungen der klinischen Symptomatologie und der hämatologischen Befunde erbrachte. Es zeigte sich, daß insbesondere Adriamycin, Amethopterin und Vincristin zur Remissionsauslösung bei Monozytenleukämien geeignet sind.

Literaturverzeichnis

1. ALEXOPOULOS, J., K. SCHMIDT und K. ENGELHARDT: Schwere Azotämie und sekundäre Gicht bei akuter Leukose. Med.Welt 42, 3007 (1971).
2. AMBS, E.: Die Leukämien. Münch.med.wtschr. 103, 192 (1961).
3. BEGEMANN, H., J. RASTETTER und W. KABOTH: Klinische Hämatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970.
4. BLOCK, M., L.O. JACOBSON and W.F. BETHARD: Preleucemic acute human leukemia. J.Americ.Med.Ass. 152, 1018 (1953).
5. BERNARD, J., R. PAUL, M. BOIRON, Cl. JAQUILLAT, R. MARAL (Hrsg.): Rubidomycin. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1969.
6. BRÜCHER, H.: Die Monozyten. In: Der Monozyt. Hrsg. H. Brücher. J.F. Lehmanns Verlag, München 1969.
7. DAMESHEK, W., T.F. NECHELES, H.H. FINKEL and D.M. ALLEN: Therapy of acute leukemia. Blood 26, 220 (1965).
8. DRINGS, F. et al.: Erfahrungen mit neuartigen N-Lost-phosphamid-Estern. Dtsch.Med.wtschr. 10, 491 (1970).
9. EVANS, F.J. and J. HILTON: Myositis and monocytic leukemia. Canad.Med.Ass.J. 91, 1272 (1964).
10. FAZZINI, F.F., F. MARCHI: Leukämischer Ikterus. Arch. de Vecchi Anat.path. 40, 585 (1963).
11. FREEMAN, A.I. and L.J. JOURNEY: Ultrastructural studies on monocytic leukemia. Brit.J.haematology 20, 225 (1970).

12. GROSS, R. und W. WILMANN: Beiträge zur Behandlung akuter Leukosen. Dtsch.Med.Wschr. 89, 1 (1964).
13. GROSSGEBÄUER, R. und H. LANGHACK: Lysozyme; Ergebnisse und Probleme. Klin.Wschr. 21, 1121 (1968).
14. GURDA, M.: Haptoglobinspiegel im Blutserum bei Patienten mit Leukämie. Acta med.Polon. 11, 4 (1970).
15. HEILMEYER, L.: Therapie mit cytostatischen Stoffen. Klin.Wschr. 26, 97 (1948).
16. HELLER, A.: Zytochemische Diagnostik der akuten Leukosen. Med.Welt 6, 213 (1971).
17. HITTMAYER, A.: Die myeloische Monozyten-Leukämie (Monozyten-Myelose). In: Handbuch ges. Hämatologie, Bd. IV/2. Hrg.: L. Heilmeyer und A. Hittmayer. Urban und Schwarzenberg Verlag, München - Berlin 1963.
18. KAHN, F.: Cytochemische Untersuchungen bei akuten Leukosen. Klin.Wschr. 43, 1038 (1965).
19. KAHN, F.: Die Einteilung der akuten Leukosen. W.Med.Wschr. 24, 437 (1970).
20. KHAN, H.: Chromosomenuntersuchungen in der Hämatologie. Dtsch. Ärztebl. 45, 3007 (1971).
21. LASCH, H.G., F. RODRIGUEZ-ERDMANN, G. SCHÜTTERLE und H.H. SESSNER: Verbrauchskoagulopathie. Folia haemat. (Ffm) N.F. 6, 325 (1961).
22. LASCH, H.G.: Methoden zur Untersuchung des Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-Systems. Internist 2, 42 (1968).

23. LEDER, L.D.: Über die selektive fermentcytochemische Darstellung neutrophiler myeloischer Zellen und Gewebsmastzellen im Paraffinschnitt. Klin.Wschr. 42, 553 (1964).
24. LEDER, L.D.: Der Nachweis der Naphthol-AS-D-Chlorazetat-Esterase und seine Bedeutung für die histologische Diagnostik. Verh.Dtsch.Ges.Path. 48, 317 (1964).
25. LEDER, L.D.: Der Blutmonozyt. Morphologie, Herkunft, Funktion und prospektive Potenz. Monozytenleukämie. Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik, Vol. 23, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1967.
26. LINMAN, J.W.: Myelomonocytic leukemia and its preleukemic phase. J.Chron.Dis. 22, 713 (1970).
27. LÖFFLER, H.: Cytochemischer Nachweis von unspezifischer Esterase in Ausstrichen. Klin.Wschr. 39, 1220 (1966).
28. LÖFFLER, H.: Hinweise zur Unterscheidung unreifzelliger Leukosen mit zytochemischen Methoden. Dtsch.Med.wschr. 88, 1531 (1963).
29. LÖFFLER, H.: Cytochemische Untersuchungen bei unreifzelligen Leukosen. Ihre Bedeutung als Grundlage für die Klassifizierung und Therapie. Habil.Schrift, Gießen 1966.
30. LÖFFLER, H.: Die Monozytenleukämie. In: Der Monozyt. Hrsg. H. Brücher. J.F. Lehmanns Verlag, München 1969.
31. LÖFFLER, H.: Zytochemische Klassifizierung der akuten Leukosen. In: Chemo- und Immunotherapie der Leukosen und malignen Lymphome, S. 120. Hrsg. Anton Stacher. Bohmann Verlag, Wien 1969.
32. LÖFFLER, H. und H. PRALLE: zur Therapie der unreifzelligen (akuten) Leukosen. Therapiewoche 21, 16, 1265 (1971).

33. MAGGIA, A., R. GRANDESSO: Neuroleukämische Syndrome. Acta med. Patav. 23, 454 (1963).
34. HOESCHLIN, S.: Zeitgemäße Behandlung der Leukosen. Schweiz. Med. Wschr. 25, 268 (1965).
35. MÜLLER, D.: Zur Morphologie und Differenzierung leukämischer Zellen. Klin. Wschr. 45, 192 (1967).
36. NAGEL, G.A.: Neuere Konzepte in der Behandlung des generalisierten Krebses. Münch. Med. Wschr. 52, 2339 (1970).
37. NAGEL, G.A.: Persönliche Mitteilung, 1971.
38. NOBLE, R.E. and H.H. FUDENBERG: Leukozytic lysozyme activity in myelozytic leukemia. Blood 30, 465 (1968).
39. OBRECHT, P.: Die Chemotherapie der Leukämien. Internist 12, 489 (1968).
40. OSSERMAN, E. and D.P. LAWLOR: Serum and urinary lysozym in monozytic and monomyelozytic leukemia. J. Exper. Med. 124, 921 (1966).
41. RASTETTER, J. und H. BEGEMANN: Klinik, Einteilung und Pathogenese der akuten Leukämien. Med. Klinik 64, 1 (1969).
42. REMY, D.: Die Behandlung der Leukämien. Dtsch. Med. Wschr. 87, 1085 (1962).
43. RESCHAD, H. und V. SCHILLING: Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (Splenozytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen. Münch. Med. Wschr. 60, 1981 (1913).
44. RESNICK, M.E., R.D. BERKOWITZ, T. RODMAN: Diffuse interstitial leukemic infiltration on the lung producing the alveolar-capillary block syndrom. Americ. J. Med. 31, 149 (1961).

45. ROBERTSON, J.H.: Pneumonia and Methotrexate. Brit.Med.J. 5702, 156 (1970).
46. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark; 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960.
47. RYDER, R.J.W.: Chronic monozytic leukemia. Blut 16, 47 (1966).
48. SCHMALZL, F. und H. BRAUNSTEINER: Zur Cytochemie der Monozytenleukämie. Klin.Wschr. 22, 1185 (1968).
49. SHIRLEY, R. and R.G. DESAI: Assoziation of leukemia and blood groups. J.Med.Genet. 2, 189 (1965).
50. STACHER, A.: Fortschritte in der Therapie der Leukosen. W.Med.Wschr. 24, 441 (1970).
51. TISCHENDORF, F.W. und G. LEDDERHOSE: Chronische Myelosen und Lysozymbestimmung. 8. Kongr. d. Südwest-Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1971.
52. VOLKMAN, A. and J.L. GOWANS: The production of macrophages in the rat. Brit.J.Exper.Path. 46, 50 (1965).
53. WILMANN, W., K. MAINZER, D. MÜLLER, H. TALKE und H.H. HENNEKEUSER: Zur Behandlung akuter Leukämien mit Cytosin-Arabinosid. Dtsch.Med.Wschr. 52, 2509 (1968).
54. WITTE, S. und D.M. GOLDBERG: Erste klinische Erfahrungen mit dem Antimetaboliten Cytosin-Arabinosid bei der Chemotherapie von Hämoblastosen und verwandten Krankheiten. Med.Welt (Stg.) 18, 1838 (1967).
55. VAITHIANATHAN, T., S.J. BOLONIK and J.G. GRUHN: Leukemic reticuloendotheliosis. Amerc.J.Clin.Path. 38, 605 (1962).

Lebenslauf

Am 19.10.1948 wurde ich als Sohn des Dr.med. Erwin Kuntz und seiner Ehefrau Ursula, geb. Dillenberger in Kröffelbach (Kreis Wetzlar) geboren. Von 1955-1959 besuchte ich die Grundschule in Dutenhofen (Kreis Wetzlar). Anschließend erfolgte die Umschulung in das altsprachliche Landgraf-Ludwigs-Gymnasium in Gießen, wo ich am 16.6.1967 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem Wintersemester 1967/68 studiere ich an der Justus Liebig-Universität Gießen Humanmedizin. Am 9.10.1968 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung mit der Gesamtnote "sehr gut", am 24.3.1970 die ärztliche Vorprüfung mit dem Gesamturteil "gut".

Am 10.7.1973 bestand ich die ärztliche Prüfung an der Justus Liebig-Universität mit der Gesamtnote "sehr gut".

